MD/EP 4069691 T2 2025.03.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 4069691** (13) **T2**

(51) Int. Cl:***C07D 405/12*** (2006.01.01)
C07D 405/14 (2006.01.01)
A61P 29/00 (2006.01.01)
A61K 31/443 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2022 1109

(22) Data de depozit: 2020.12.04

(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european:20825397.1, 2020.12.04

(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:4069691, 2022.10.12

(31) Numărul cererii prioritare:
201962944869 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare:
2019.12.06

(33) Ţara cererii prioritare: US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2025, 2025.03.31

(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB: EPB nr. 38/2024, 2024.09.18

(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 11/2022, 2022.11.30

(71) Solicitant: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, US

(72) Inventatori: DURRANT Steven John, US; AHMAD Nadia, US; BECK Elizabeth Mary, US; CARVALHO MEIRELES Lidio, US; CHUDYK Ewa Iwona, US; ETXEBARRIA JARDI Gorka, US; GALAN Bhairavi, US; HADIDA RUAH Sara S., US; HURLEY Dennis James, US; KNEGTEL Ronald Marcellus, US; NEUBERT Timothy Donald, US; PINDER Joanne Louise, US; PONTILLO Joseph, US; PULLIN Robert, US; SCHMIDT Yvonne, US; SHAW David Matthew, US; SKERRATT Sarah, US; STAMOS Dean, US; THOMSON Stephen Andrew, US; VIRANI Anisa Nizarali, US; WRAY Christopher, US

(73) Titular: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, US

(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru

MD/EP 4069691 T2 2025.03.31

(54) Tetrahidrofurani substituiţi ca modulatori ai canalelor de sodiu

(57) Rezumat:

Sunt furnizaţi compuşi şi săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, utile ca inhibitori ai canalelor de sodiu. Sunt de asemenea furnizate compoziţii farmaceutice care cuprind compuşii sau sărurile acceptabile farmaceutic şi metode de utilizare a compuşilor, sărurilor acceptabile farmaceutic şi compoziţiilor farmaceutice în tratarea a diferite tulburări, incluzând durere.

Revendicări: 25

Figuri: 26

Descriere:
(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)

FUNDAL

Durerea este un mecanism de protecţie care permite animalelor sănătoase să evite deteriorarea ţesuturilor şi să prevină deteriorarea ulterioară a ţesutului rănit. Cu toate acestea, există multe afecţiuni în care durerea persistă dincolo de utilitatea ei sau în care pacienţii ar beneficia de inhibarea durerii. Durerea neuropatică este o formă de durere cronică cauzată de o leziune a nervilor senzoriali (Dieleman, J.P., et al., Ratele de incidenţă şi tratamentul stărilor de durere neuropatică în populaţia generală. Durerea, 2008. 137(3): p. 681-8). Durerea neuropatică poate fi împărţită în două categorii, durerea cauzată de afectarea metabolică generalizată a nervului şi durerea cauzată de o leziune discretă a nervului. Neuropatiile metabolice includ neuropatia post-herpetică, neuropatia diabetică şi neuropatia indusă de medicamente. Indicaţiile leziunilor nervoase discrete includ durerea post-amputaţie, durerea de la leziuni nervoase post-chirurgicale şi leziunile prin captare a nervilor, cum ar fi durerea de spate neuropată.

Canalele de sodiu dependente de tensiune (Nav) sunt implicate în semnalizarea durerii. Nav sunt mediatoare biologice ale semnalizării electrice, deoarece mediază creşterea rapidă a potenţialului de acţiune al multor tipuri de celule excitabile (de exemplu, neuroni, miocite scheletice, miocite cardiace). Dovezile pentru rolul acestor canale în fiziologia normală, stările patologice care decurg din mutaţiile genelor canalelor de sodiu, lucrările preclinice pe modele animale şi farmacologia clinică a agenţilor cunoscuţi de modulare a canalelor de sodiu indică rolul central al NaV în senzaţia de durere. (Rush, A.M. şi T.R. Cummins, Cercetare a durerii: Identificarea unui inhibitor cu molecule mici care vizează selectiv canalele de sodiu $Na_V1.8$. Mol. Interv., 2007. 7(4): p. 192-5); Anglia, S., Canale de sodiu dependente de tensiune: căutarea analgezicelor selective pentru subtip. Opinia expertului. Investig. Medicam. 17 (12), p. 1849-64 (2008); Krafte, D. S. şi Bannon, A. W., Canalele de sodiu şi nocicepţia: concepte recente şi oportunităţi terapeutice. Curr. Opin Pharmacol. 8 (1), p. 50-56 (2008)). Nav mediază creşterea rapidă a potenţialului de acţiune al multor tipuri de celule excitabile (de exemplu, neuroni, miocite scheletale, miocite cardiace) şi, prin urmare, sunt implicate în iniţierea semnalizării în acele celule (Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Ed. a treia. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Datorită rolului pe care îl joacă Nav în iniţierea şi propagarea semnalelor neuronale, antagoniştii care reduc curenţii Nav pot preveni sau reduce semnalizarea neuronală, iar canalele Nav au fost considerate ţinte probabile pentru a reduce durerea în condiţiile în care este observată hiperexcitabilitatea (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O. şi Krupp, J. J., Canale de sodiu dependente de tensiune în tulburările neurologice. SNC Neurol. dezordine. Ţinte pentru medicamente 7 (2), p. 144-58 (2008)). Mai multe analgezice utile clinic au fost identificate ca inhibitori ai canalelor Nav. Medicamentele anestezice locale, cum ar fi lidocaina blochează durerea prin inhibarea canalelor Nav, şi alţi compuşi, cum ar fi carbamazepina, lamotrigina şi antidepresivele triciclice, care s-au dovedit eficiente în reducerea durerii, au fost, de asemenea, sugerate că acţionează prin inhibarea canalelor de sodiu (Soderpalm, B., Anticonvulsivante: aspecte ale mecanismelor lor de acţiune. Eur. J. Pain 6 Suppl. A, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J. şi Wang, S. Y., Blocarea curenţilor persistenţi de Na+ tardivi de către sertralină şi paroxetină antidepresivă. J. Membr. Biol. 222 (2), p. 79-90 (2008)).

Canalele NaV formează o subfamilie a super-familiei de canale ionice dependente de tensiune şi cuprinde 9 izoforme, denumite $Na_V1.1$ - $NA_V1.9$. Localizările tisulare ale celor nouă izoforme variază. $NA_V1.4$ este canalul primar de sodiu al muşchiului scheletic şi $Na_V1.5$ este canalul primar de sodiu al miocitelor cardiace. NA_V 1.7, 1.8 şi 1.9 sunt localizate în principal la sistemul nervos periferic, în timp ce Na_V 1.1, 1.2, 1.3 şi 1.6 sunt canale neuronale găsite atât în sistemul nervos central, cât şi în cel periferic. Comportamentele funcţionale ale celor nouă izoforme sunt similare, dar distincte în specificul comportamentului lor dependent de tensiune şi cinetic (Catterall, W. A., Goldin, A. L. şi Waxman, S. G., Uniunea Internaţională de Farmacologie. XLVII. Nomenclatura şi relaţiile structură-funcţie ale canalelor de sodiu dependente de tensiune. Pharmacol. Apoc. 57 (4), p. 397 (2005)).

La descoperirea lor, canalele $Na_V1.8$ au fost identificate ca ţinte probabile pentru analgezie (Akopian, A.N., L. Sivilotti şi J.N. Wood, Un canal de sodiu dependent de tensiune, rezistent la tetrodotoxină, exprimat de neuronii senzoriali. Nature, 1996. 379(6562): p. 257-62). De atunci, $Na_V1.8$ s-a dovedit a fi un purtător al curentului de sodiu care menţine declanşarea potenţialului de acţiune în neuronii ganglionilor mici ai rădăcinii dorsale (DRG) (Blair, N.T. şi B.P. Bean, Rolurile curentului Na+ sensibil la tetrodotoxină (TTX), curentului Na+ rezistent la TTX şi curentului Ca2+ în potenţialele de acţiune ale neuronilor senzoriali nociceptivi. J. Neurosci., 2002. 22(23): p. 10277-90). $Na_V1.8$ este implicat în declanşarea spontană a neuronilor deterioraţi, precum cei care provoacă durerea neuropatică (Roza, C., şi colab., Canalul Na+ rezistent la tetrodotoxină $Na_V1.8$ este esenţial pentru exprimarea activităţii spontane în axonii senzoriali deterioraţi ai şoarecilor. J. Physiol., 2003. 550(Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M.F., şi colab., A-803467, un blocant puternic şi selectiv al canalelor de sodiu $Na_V1.8$, atenuează durerea neuropatică şi

inflamatorie la șobolan. Proc. Natl. Acad. Sci. SUA, 2007. 104(20): p. 8520-5; Joshi, S.K., și colab., Implicarea canalului de sodiu rezistent la TTX $Na_V1.8$ în stările inflamatorii și neuropatice, dar nu postoperatorii, stări de durere. Pain, 2006. 123(1-2): pp. 75-82; Lai, J., et al., Inhibarea durerii neuropatice prin scăderea expresiei canalului de sodiu rezistent la tetrodotoxină, $Na_V1.8$. Pain, 2002. 95(1-2): p. 143-52; Dong, X.W., și colab., Reducerea selectivă mediată de ARN de interferență mic a canalului de sodiu $Na_V1.8$ rezistent la tetrodotoxină inversează alodinia mecanică la șobolanii neuropați. Neuroscience, 2007. 146(2): p. 812-21; Huang, H.L., și colab., Profilarea proteomică a neuroamelor dezvăluie modificări în compoziția proteinelor și sinteza locală a proteinelor în nervii hiperexcitabili. Mol. Pain, 2008. 4: p. 33; Black, J.A., și colab., Izoformele multiple ale canalelor de sodiu și protein kinazele activate de mitogen sunt prezente în neuroamele umane dureroase. Ann. Neurol., 2008. 64(6): p. 644-53; Coward, K., și colab., Imunolocalizarea canalelor de sodiu SNS/PN3 și NaN/SNS2 în stările de durere umane. Pain, 2000. 85(1-2): p. 41-50; Yiangou, Y., și colab., Imunoreactivitate asemănătoare canalelor de sodiu SNS/PN3 și SNS2/NaN în nervii senzoriali lezați la adulți umani și nou-născuți. FEBS Lett., 2000. 467(2-3): p. 249-52; Ruangsri, S., și colab., Relația dintre acumularea de ARNm a canalului de sodiu 1.8 ($Na_V1.8$) dependent de voltaj axonal cu neuropatia dureroasă indusă de leziunea nervului sciatic la șobolani. J. Biol. Chim. 286(46): p. 39836-47). Neuronii mici DRG unde $Na_V1.8$ este exprimat includ nociceptorii implicați în semnalizarea durerii. $Na_V1.8$ mediază potențialele de acțiune cu amplitudine mare în neuronii mici ai ganglionilor rădăcinii dorsale (Blair, N.T. și B.P. Bean, Rolurile curentului Na+ sensibil la tetrodotoxină (TTX), curentului Na+ rezistent la TTX și curentului Ca2+ în potențialele de acțiune ale neuronilor senzoriali nociceptivi. J. Neurosci., 2002. 22(23): p. 10277-90). $Na_V1.8$ este necesar pentru potențialele de acțiune repetitivă rapidă la nociceptori și pentru activitatea spontană a neuronilor deteriorați. (Choi, J.S. și S.G. Waxman, Interacțiuni fiziologice între canalele de sodiu NaV1.7 și $Na_V1.8$: un studiu de simulare pe computer. J. Neurophysiol. 106(6): p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins și S.G. Waxman, Contribuția canalelor de sodiu Na(V)1.8 la electrogeneza potențialului de acțiune în neuronii DRG. J. Neurophysiol., 2001. 86(2): p. 629-40; Roza, C., și colab., Canalul Na+ rezistent la tetrodotoxină $Na_V1.8$ este esențial pentru exprimarea activității spontane în axonii senzoriali deteriorați ai șoarecilor. J. Physiol., 2003. 550(Pt 3): p. 921-6). În neuronii DRG depolarizați sau deteriorați, $Na_V1.8$ pare a fi un motor al hiperexcitabilității (Rush, A.M., et al., O singură mutație a canalului de sodiu produce hiper- sau hipoexcitabilitate în diferite tipuri de neuroni. Proc. Natl. Acad. Sci. SUA, 2006. 103(21): p. 8245-50). În unele modele de durere la animale, s-a demonstrat că nivelurile de expresie a ARNm $Na_V1.8$ cresc în DRG (Sun, W., și colab., Eșecul conducției reduse a axonului principal al fibrelor C nociceptive polimodale contribuie la neuropatia diabetică dureroasă la șobolani. Brain, 135(Pt 2): p. 359-75; Strickland, I.T., și colab., Modificări în expresia NaV1.7, $Na_V1.8$ și NaV1.9 într-o populație distinctă de ganglioni ai rădăcinii dorsale care inervează articulația genunchiului de șobolan într-un model de durere inflamatorie cronică articulară. Eur. J. Pain, 2008. 12(5): p. 564-72; Qiu, F., și colab., Expresie crescută a canalelor de sodiu $Na_V1.8$ și NaV1.9 rezistente la tetrodotoxină în ganglionii rădăcinii dorsale într-un model de șobolan al durerii de cancer osos. Neurosci. Let., 512(2): p. 61-6).

Principalul dezavantaj al unor inhibitori de Nav cunoscuți este fereastra lor terapeutică slabă și aceasta este probabil o consecință a lipsei selectivității pentru izoforme. Din moment ce $Na_V1.8$ este limitat în primul rând la neuronii care simt durerea, este puțin probabil ca blocanții $Na_V1.8$ selectivi să inducă reacțiile adverse comune blocanților neselectivi ai Nav. În consecință, rămâne o necesitate dezvoltarea unor modulatori suplimentari de canal Nav, de preferință cei care sunt foarte puternici și selectivi pentru $Na_V1.8$.

REZUMAT

Invenția definită prin revendicările anexate nu cuprinde metode pentru tratamentul corpului uman sau animal prin terapie. Într-un aspect, invenția se referă la un compus descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Într-un alt aspect, invenția se referă la o compoziție farmaceutică cuprinzând compusul, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și unul sau mai mulți purtători sau vehicule acceptabile farmaceutic.

În încă un alt aspect, invenția se referă la compusul cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau compoziția farmaceutică cuprinzând compusul cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de inhibare a unui canal de sodiu dependent de tensiune la un subiect prin administrarea compusului, sării acceptabile farmaceutic, sau compoziției farmaceutice către subiect.

În încă un alt aspect, invenția se referă la compusul cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau compoziția farmaceutică cuprinzând compusul cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severității la un subiect a unei varietăți de boli, tulburări, sau condiții, incluzând, dar nu limitat la, durere cronică, durere intestinală, durere neuropată, durere musculoscheletală, durere acută, durere inflamatorie, durere cauzată de cancer, durere idiopatică, durere postchirurgicală (de exemplu, durere cauzată de bunionectomie, durere

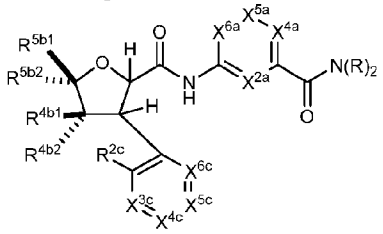
cauzată de herniorafie sau durere cauzată de abdominoplastie), durere viscerală, scleroză multiplă, sindrom Charcot-Marie-Tooth, incontinenţă, tuse patologică, şi aritmie cardiacă, prin administrarea compusului, sării acceptabile farmaceutic, sau compoziţiei farmace-utice către subiect.

SCURTĂ DESCRIERE a desenelor

Figura 1 ilustrează un tipar XRPD caracteristic al Compusului 7, Forma A.
Figura 2 ilustrează o termogramă TGA caracteristică a Compusului 7, Forma A.
Figura 3 ilustrează o termogramă DSC caracteristică a Compusului 7, Forma A.
Figura 4 ilustrează un tipar XRPD caracteristic al Compusului 7, Forma B.
Figura 5 ilustrează un spectru RMN ^{13}C în stare solidă caracteristic al Compusului 7, Forma B.
Figura 6 ilustrează un spectru RMN ^{19}F în stare solidă caracteristic al Compusului **7**, Forma B.
Figura 7 ilustrează o termogramă TGA caracteristică a Compusului **7**, Forma B.
Figura 8 ilustrează o termogramă DSC caracteristică a Compusului **7**, Forma B.
Figura 9 ilustrează un spectru IR caracteristic al Compusului **7**, Forma B.
Figura 10 ilustrează un grafic elipsoidă termică caracteristic al Compusului **7**, Forma B.
Figura 11 ilustrează un grafic elipsoidă termică caracteristic al Compusului **9**, Forma A.
Figura 12 ilustrează un tipar XRPD caracteristic al Compusului **11**, Forma A.
Figura 13 ilustrează un tipar XRPD caracteristic al Compusului **11**, Forma B.
Figura 14 ilustrează un grafic elipsoidă termică caracteristic al Compusului **11**, Forma A.
Figura 15 ilustrează un tipar XRPD caracteristic al Compusului **19**, Forma A.
Figura 16 ilustrează un spectru RMN ^{13}C în stare solidă caracteristic Compusului **19**, Forma A.
Figura 17 ilustrează un spectru RMN ^{19}F în stare solidă caracteristic al Compusului **19**, Forma A.
Figura 18 ilustrează un grafic elipsoidă termică caracteristic al Compusului **19**, Forma A.
Figura 19 ilustrează un tipar XRPD caracteristic al Compusului **22**, Forma A.
Figura 20 ilustrează un spectru RMN ^{13}C în stare solidă caracteristic Compusului **22**, Forma A.
Figura 21 ilustrează un spectru RMN ^{19}F în stare solidă caracteristic al Compusului **22**, Forma A.
Figura 22 ilustrează un tipar XRPD caracteristic al Compusului **23**, Forma A.
Figura 23 ilustrează un spectru RMN ^{13}C în stare solidă caracteristic Compusului **23**, Forma A.
Figura 24 ilustrează un spectru RMN ^{19}F în stare solidă caracteristic al Compusului **23**, Forma A.
Figura 25 ilustrează un grafic elipsoidă termică caracteristic al Compusului **23**, Forma A.
Figura 26 ilustrează un tipar XRPD caracteristic al Compusului **25**, Forma A.

DESCRIERE DETALIATĂ

Într-un aspect, invenţia se referă la un compus cu formula (I)



I ,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
X^{2a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{2a};
X^{4a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{4a};
X^{5a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{5a};
X^{6a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{6a};
fiecare R este în mod independent H sau alchil C_1-C_6;
R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, şi R^{6a} sunt fiecare în mod independent H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6;
R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
X^{3c} este N sau C-R^{3c};
X^{4c} este N sau C-R^{4c};
X^{5c} este N sau C-R^{5c};
X^{6c} este N sau C-R^{6c};
R^{2c} este H, OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo;
L^1 este o legătură sau O;

L^2 este o legătură sau alchilen C_1-C_6;
R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
R^{4c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
R^{5c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6 şi
R^{6c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
cu condiţia că nu mai mult de două dintre X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, şi X^{6a} sunt N sau N^+-O^-; şi
cu condiţia că nu mai mult de una dintre X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, şi X^{6c} sunt N.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este C-R^{2a}; X^{5a} este C-R^{5a}; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; X^{4c} este C-R^{4c}; X^{5c} este C-R^{5c}; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{2c} este H, OH, halo, alchil C_1-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6.

Pentru scopurile acestei invenţii, elementele chimice sunt identificate în conformitate cu Tabelul Periodic al elementelor, versiunea CAS, Manual de Chimie şi Fizică, Ed. a 75-a. Suplimentar, principii generale ale chimiei organice sunt descrise în "Chimie Organică", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, şi "March's Advanced Organic Chemistry", Ed. a 5-a, Ed.: Smith, M.B. şi March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "compuşii invenţiei" se referă la compuşii cu formulele (I), (I-A), (I-A-1), (I-B), (I-B-1), (I-C), şi (I-C-1), şi toate variantele de realizare ale acestora, cum s-a descris aici, şi la compuşii identificaţi în Tabelul A, Tabelul B, şi Tabelul C.

Cum s-a descris aici, compuşii invenţiei cuprind multiple grupări variabile (de exemplu, R, X^{4a}, R^{5b}, etc.). După cum va recunoaşte o persoană având calificare obişnuită în domeniu, combinaţiile de grupări prevăzute de această invenţie sunt acele combinaţii care conduc la formarea compuşilor stabili sau fezabili chimic. Termenul "stabil", în acest context, se referă la compuşi care nu sunt substanţial alteraţi când sunt supuşi la condiţii care permit producerea lor, detecţia, şi preferabil recuperarea, purificarea lor, şi utilizarea pentru unul sau mai multe dintre scopurile divulgate aici. În unele realizări, un compus stabil sau compus fezabil chimic este unul care nu este substanţial alterat când este ţinut la o temperatură de 40 °C sau mai puţin, în absenţa umezelii sau în alte condiţii de reacţie chimică, pentru cel puţin o săptămână.

Structurile chimice reprezentate aici sunt intenţionate pentru a fi înţelese cum ar fi înţelese de o persoană având calificare obişnuită în domeniu. De exemplu, cu referire la formulele (I), (I-A), (I-B), şi (I-C), o persoană având calificare obişnuită în domeniu ar înţelege că X^{5a} şi X^{6a} sunt conectate printr-o legătură dublă şi că X^{4c} şi X^{5c} sunt conectate printr-o singură legătură, deşi legăturile între aceste grupări pot fi ascunse de etichetele atomilor din structurile chimice. Mai mult, o persoană având calificare obişnuită ar înţelege că un substituent reprezentat ca "CF_3" sau "F_3C" într-o structură chimică se referă la un substituent trifluorometil, indiferent care reprezentare apare în structura chimică.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "halo" înseamnă F, Cl, Br sau I.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "alchil" se referă la o grupare radical cu catenă de hidrocarbură liniară sau ramificată constând numai din atomi de carbon şi de hidrogen, care nu conţine o nesaturare, şi având numărul atomi de carbon specificat, care este ataşată la restul moleculei printr-o singură legătură. De exemplu, o grupare "alchil C_1-C_6" este o grupare alchil având între unu şi şase atomi de carbon.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "haloalchil" se referă la o grupare alchil având numărul specificat de atomi de carbon, în care unul sau mai mulţi dintre atomii de hidrogen din gruparea alchil sunt înlocuiţi cu grupări halo. De exemplu, o grupare "haloalchil C_1-C_6" este o grupare alchil având între unu şi şase atomi de carbon, în care unul sau mai mulţi dintre atomii de hidrogen din gruparea alchil sunt înlocuiţi cu grupări halo.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "alchenil" se referă la o grupare radical cu catenă de hidrocarbură liniară sau ramificată constând numai din atomi de carbon şi hidrogen, conţinând una sau mai multe legături duble carbon-carbon, şi având numărul specificat de atomi de carbon, care este ataşată la restul moleculei printr-o singură legătură. De exemplu, o grupare "alchenil C_2-C_6" este o grupare alchenil având între doi şi şase atomi de carbon.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "cicloalchil" se referă la un radical de hidrocarbură stabil, ne-aromatic, mono- sau biciclic (fuzionat, cu punte, sau spiro) saturat constând numai din atomi de carbon şi hidrogen, având numărul specificat de atomi de carbon în inel, şi care este ataşat la restul moleculei printr-o singură legătură. De exemplu, o grupare "cicloalchil C_3-C_8" este o grupare cicloalchil având între trei şi opt atomi de carbon.

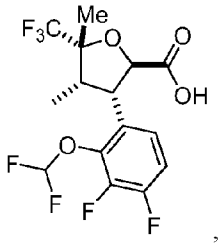
Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "alchilen" se referă la o grupare radical cu catenă de hidrocarbură liniară sau ramificată divalentă, constând numai din atomi de carbon şi hidrogen, care nu conţine o nesaturare, şi având numărul specificat de atomi de carbon, care este ataşată la restul moleculei

prin două legături simple. De exemplu, o grupare "alchilen C_1-C_6" este o grupare alchilen având între unu şi şase atomi de carbon.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "substituit opţional" se referă la o grupare care este fie nesubstituită sau substituită cu substituenţii identificaţi ulterior. De exemplu, o grupare care este "substituită opţional cu 1-2 halo" este fie nesubstituită, substituită cu 1 grupare halo, sau substituită cu 2 grupări halo.

În afară de cazul când este altfel specificat, compuşii invenţiei, dacă sunt identificaţi prin denumire chimică sau structură chimică, includ toţi stereoizomerii (de exemplu, enantiomeri şi diastereomeri), izomerii cu legătură dublă (de exemplu, (Z) şi (E)), izomerii conformaţionali, şi tautomerii compuşilor identificaţi prin denumire chimică şi structuri chimice furnizate aici. În plus, stereoizomeri unici, izomeri cu legătură dublă, izomeri conformaţionali, şi tautomeri precum şi amestecuri de stereoizomeri, izomeri cu legătură dublă, izomeri conformaţionali, şi tautomeri sunt în domeniul invenţiei.

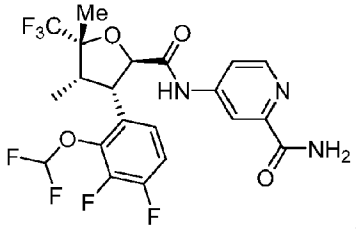
Aşa cum s-a utilizat în acest document, în orice structură chimică sau formulă, o legătură reprezentată printr-o linie întărită sau haşurată (sau , respectiv) ataşată la un stereocentru dintr-un compus, cum ar fi în



,

înseamnă stereochimia relativă a stereocentrului, faţă de alt stereocentru (alţi stereocentri) la care sunt ataşate legăturile reprezentate printr-o linie întărită sau haşurată.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, în orice structură chimică sau formulă, o legătură reprezentată printr-o pană întărită sau haşurată (sau , respectiv) ataşată la un un stereocentru dintr-un compus, cum ar fi în



,

înseamnă stereochimia absolută a stereocentrului, precum şi stereochimia relativă a stereocentrului, faţă de alt stereocentru (alţi stereocentri) la care sunt ataşate legăturile reprezentate printr-o pană întărită sau haşurată.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, prefixul *"rac-"*, când s-a utilizat în legătură cu un compus chiral, se referă la un amestec racemic al compusului. Într-un compus care poartă prefixul *"rac-"*, denumirile (R)- şi (S)- în denumirea chimică reflectă stereochimia relativă a compusului.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, prefixul *"rel-"*, când s-a utilizat în legătură cu un compus chiral, se referă la un singur enantiomer dintr-o configuraţie absolută necunoscută. Într-un compus care poartă prefixul *"rel-"*, denumirile (R)-şi (S)- în denumirea chimică reflectă stereochimia relativă a compusului, dar nu reflectă în mod necesar stereochimia absolută a compusului.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "compus", când se face referire la compuşii invenţiei, se referă la o colecţie de molecule având structuri chimice identice, cu excepţia că poate exista o variaţie izotopică între atomii constituenţi ai moleculelor. Termenul "compus" include astfel de colecţie de molecule fără referire la puritatea unei mostre date conţinând colecţia de molecule. Astfel, termenul "compus" include astfel de colecţie moleculelor în formă pură, într-un amestec (de exemplu, soluţie, suspensie, coloid, sau compoziţie farmaceutică, sau formă de dozare) cu una sau mai multe alte substanţe, sau în forma unui hidrat, solvat, sau co-cristal.

În specificaţie şi revendicări, în afară de cazul când este altfel specificat, orice atom care nu este specific denumit ca izotop particular în orice compus al invenţiei se înţelege că reprezintă orice izotop stabil al elementului specificat. În exemple în care un atom nu este specific denumit ca izotop particular în orice compus al invenţiei, nu s-a făcut nici un efort pentru a îmbogăţi acel atom într-un izotop particular, şi prin urmare o persoană având calificare obişnuită în domeniu ar înţelege că astfel de atom probabil a fost prezent la aproximativ abundenţa naturală în compoziţia izotopică a elementului specificat.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "stabil", când se face referire la un izotop, înseamnă că nu este cunoscut că izotopul suferă descompunere radioactivă spontană. Izotopii stabili includ, dar nu sunt limitaţi la, izotopii pentru care nu este identificat mod de descompunere în V.S. Shirley & C.M. Lederer, Izotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laborator, Table of Nuclides (Ianuarie 1980).

Aşa cum s-a utilizat în acest document în specificaţie şi revendicări, "H" se referă la hidrogen şi include orice izotop de hidrogen stabil, şi anume ^{1}H şi D. În exemplele în care un atom este denumit ca "H", nu a fost făcut nici un efort pentru a îmbogăţi acel atom într-un izotop de hidrogen particular, şi prin urmare o persoană având calificare obişnuită în domeniu ar înţelege că astfel de atom de hidrogen probabil a fost prezent la aproximativ concentraţie de abundenţă naturală a hidrogenului.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, "^{1}H" se referă la protiu. Unde un atom într-un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este denumit ca protiu, protiu este prezent la poziţia specificată la cel puţin concentraţie de abundenţă naturală a protiumului.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, "D", "d", şi "^{2}H" se referă la deuteriu.

În unele realizări, compuşii invenţiei, şi sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, includ fiecare atom constituent la aproximativ abundenţă naturală în compoziţia izotopică a elementului specificat .

În unele realizări, compuşii invenţiei, şi sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, includ unul sau mai mulţi atomi având o masă atomică sau număr de masă care diferă de masa atomică sau numărul de masă al celui mai abundent izotop al elementului specificat (compuşi şi săruri "marcate cu izotop"). Exemple de izotopi stabili care sunt disponibili comercial şi adecvaţi pentru invenţie includ fără limitare izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, şi fosfor, de exemplu 2H, ^{13}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, şi ^{31}P, respectiv.

Compuşii şi sărurile marcate izotopic pot fi utilizate într-un număr de moduri benefice, incluzând ca medicamente. În unele realizări, compuşii şi sărurile marcate izotopic sunt marcate cu deuteriu (^{2}H). Compuşii şi sărurile marcate cu deuteriu (^{2}H) sunt utile terapeutic cu potenţiale avantaje terapeutice faţă de compuşii nemarcaţi cu ^{2}H. În general, compuşii şi sărurile marcate cu deuteriu (^{2}H) pot avea stabilitate metabolică mai ridicată în comparaţie cu acelea care nu sunt marcate cu izotop din cauza efectului cinetic al izotopilor descris mai jos. Stabilitatea metabolică mai ridicată se traduce direct într-o perioadă de înjumătăţire in vivo crescută sau dozaje mai scăzute, care în cele mai multe circumstanţe ar reprezenta o realizare preferată a prezentei invenţii. Compuşii şi sărurile marcate cu izotop pot fi uzual preparate prin efectuarea procedurilor divulgate în schemele de sinteză, exemplele şi descrierea aferentă, înlocuind un reactant nemarcat cu izotop cu un reactant marcat cu izotop disponibil cu uşurinţă.

Compuşii şi sărurile marcate cu deuteriu (^{2}H) pot manipula rata metabolis-mului oxidativ al compusului prin intermediul efectului izotopic cinetic primar. Efectul izotopic cinetic primar este o modificare a ratei pentru o reacţie chimică care rezultă din schimbarea de nuclei izotopici, care la rândul său este cauzată de modificarea în energiile în stare fundamentală ale legăturilor covalente implicate în reacţie. Schimbarea unui izotop mai greu conduce uzual la o scădere a energiei în stare fundamentală pentru o legătură chimică şi astfel cauzează o reducere a ruperii legăturii care limitează rata. Dacă ruperea legăturii are loc în sau în vecinătatea unei regiuni punct de şa de-a lungul coordonatei unei reacţii multi-produs, rapoartele de distribuţie ale produsului pot fi alterate substanţial. De exemplu, dacă deuteriu este legat la un atom de carbon într-o poziţie neschimbabilă, diferenţele de rate k_H/k_D = 2-7 sunt tipice. Pentru o discuţie suplimentară, vezi S. L. Harbeson şi R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417.

Concentraţia unui izotop (de exemplu, deuteriu) încorporat la o poziţie dată a unui compus al invenţiei marcat cu izotop, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi definită prin factorul de îmbogăţire izotopică. Termenul "factor de îmbogăţire izotopică", aşa cum s-a utilizat în acest document, înseamnă raportul între abundenţa unui izotop la o poziţie dată într-un compus (sau sare) marcat cu izotop şi abundenţa naturală a izotopului.

Unde un atom într-un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este denumit deuteriu, astfel de compus (sau sare) are un factor de îmbogăţire izotopică pentru astfel de atom de cel puţin 3000 (~45% încorporare de deuteriu). În unele realizări, factorul de îmbogăţire izotopică este cel puţin 3500 (~52,5% încorporare de deuteriu), cel puţin 4000 (~60% încorporare de deuteriu), cel puţin 4500 (~67,5% încorporare de deuteriu), cel puţin 5000 (~75% încorporare de deuteriu), cel puţin 5500 (~82,5% încorporare de deuteriu), cel puţin 6000 (~90% încorporare de deuteriu), cel puţin 6333,3 (~95% încorporare de deuteriu), cel puţin 6466,7 (~97% încorporare de deuteriu), cel puţin 6600 (~99% încorporare de deuteriu), sau cel puţin 6633,3 (~99,5% încorporare de deuteriu).

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R este H. În alte realizări, fiecare R este în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, $N(R)_2$ este $NHCH_3$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este N. În alte realizări, X^{2a} este C-R^{2a}. În unele realizări, R^{2a}, este **H**, **D**, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{2a}, este **H**, **D**, F, sau CH_3. În unele realizări, X^{2a} este N, C-**H**, C-**D**, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo. În alte realizări, X^{2a} este N, C-**H**, C-**D**, C-CH_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este C-R^{2a}; şi R^{2a}, este **H**.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N. În alte realizări, X^{4a} este N^+-O^-. În alte realizări, X^{4a} este C-R^{4a}. În unele realizări, R^{4a} este halo. În alte realizări, R^{4a} este H sau halo. În alte realizări, R^{4a} este H sau F. În alte realizări, X^{4a} este C-F. În unele realizări, X^{4a} este N, N^+-O^-, C-**H**, sau C-halo. În alte realizări, X^{4a} este N, N^+-O^-, C-**H**, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este C-R^{4a}; şi R^{4a} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5a} este N. În alte realizări, X^{5a} este C-R^{5a}. În unele realizări, R^{5a} este **H**, **D**, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5a} este **H**, **D**, F, sau CH_3. În unele realizări, X^{5a} este N, C-**H**, C-**D**, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo. În alte realizări, X^{5a} este N, C-**H**, C-**D**, C-CH_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5a} este C-R^{5a}; şi R^{5a} este **H**.

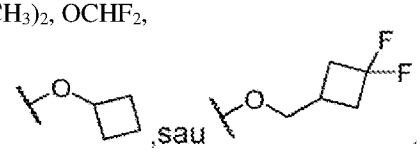
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{6a} este N. În alte realizări, X^{6a} este C-R^{6a}. În unele realizări, R^{6a} este **H**, **D**, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{6a} este **H**, **D**, F, sau CH_3. În unele realizări, X^{6a} este N, C-**H**, C-**D**, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo. În alte realizări, X^{6a} este N, C-**H**, C-**D**, C-CH_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{6a} este C-R^{6a}; şi R^{6a} este **H**.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau cicloalchil C_3-C_6. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent **H**, CH_3, CH_2CH_3, sau ciclopropil. În alte realizări, R^{4b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} este CH_3, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent **H**, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, sau CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} este CH_3, şi R^{5b2} este CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este CF_3, şi R^{5b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo. În alte realizări, R^{2c} este H. În alte realizări, R^{2c} este alcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo. În alte realizări, R^{2c} este OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, sau $OCHF_2$. În alte realizări, R^{2c} este **H**, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



În alte realizări, R^{2c} este OH. În alte realizări, R^{2c} este OCH_3. În alte realizări, R^{2c} este OCD_3. În alte realizări, R^{2c} este OCH_2CH_3. În alte realizări, R^{2c} este $OCHF_2$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{3c} este N. În alte realizări, X^{3c} este C-R^{3c}. În alte realizări, R^{3c} este **H**, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este **H**, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3, F, sau Cl. În unele realizări, X^{3c} este N, C-**H**, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, sau C-Cl.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{3c} este C-R^{3c}; şi R^{3c} este **H**, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este halo. În alte

realizări, R^{3c} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este H, F, Cl, sau CH_3. În alte realizări, R^{3c} este H. În alte realizări, R^{3c} este F. În alte realizări, R^{3c} este Cl. În alte realizări, R^{3c} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4c} este N. În alte realizări, X^{4c} este C-R^{4c}. În alte realizări, R^{4c} este H, halo, sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4c} este H, CHF_2, CF_3, sau F. În unele realizări, X^{4c} este N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4c} este C-R^{4c}; şi R^{4c} este halo. În alte realizări, R^{4c} este F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5c} este N. În alte realizări, X^{5c} este C-R^{5c}. În alte realizări, R^{5c} este H sau halo. În alte realizări, R^{5c} este H, D, sau Cl. În unele realizări, X^{5c} este N, C-H, C-D, sau C-Cl.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5c} este C-R^{5c}; şi R^{5c} este H.

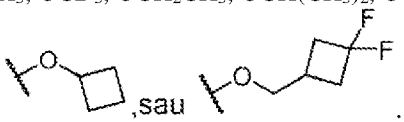
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{6c} este N. În alte realizări, X^{6c} este C-R^{6c}. În alte realizări, R^{6c} este H sau halo. În alte realizări, R^{6c} este H sau F. În unele realizări, X^{6c} este N, C-H, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo; X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-halo; X^{5a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo; X^{6a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo; fiecare R este H sau CH_3; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau cicloalchil C_3-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este H, halo, sau haloalchil C_1-C_6; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H sau halo; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H sau halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a}, este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F; X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-F; X^{5a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F; X^{6a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F; fiecare R este H sau CH_3; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, sau ciclopropil; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, sau CF_3; R^{2c} este H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



sau

;

X^{3c} este N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, sau C-Cl; X^{4c} este N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, sau C-F; X^{5c} este N, C-H, C-D, sau C-Cl; şi X^{6c} este N, C-H, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a}, este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a}, este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a}, este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{5b1} este alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil

C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a}, este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a}, este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a}, este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

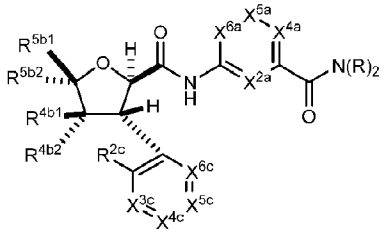
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a}, este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{4b1} este H; R^{4b2} este CH_3; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a}, este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a}, este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I) (incluzând oricare dintre realizările anterioare ale acestuia), adică, compusul în formă non-sare.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A)



I-A

,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

X^{2a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{2a};

X^{4a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{4a};

X^{5a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{5a};

X^{6a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{6a};

fiecare R este în mod independent H sau alchil C_1-C_6;

R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, şi R^{6a} sunt fiecare în mod independent H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

X^{3c} este N sau C-R^{3c};

X^{4c} este N sau C-R^{4c};

X^{5c} este N sau C-R^{5c};

X^{6c} este N sau C-R^{6c};

R^{2c} este H, OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo;

L^1 este o legătură sau O;

L^2 este o legătură sau alchilen C_1-C_6;

R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

R^{4c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

R^{5c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6 şi

R^{6c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

cu condiţia că nu mai mult de două dintre X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, şi X^{6a} sunt N sau N^+-O^-; şi

cu condiţia că nu mai mult de una dintre X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, şi X^{6c} sunt N.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este C-R^{2a}; X^{5a} este C-R^{5a}; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; X^{4c} este C-R^{4c}; X^{5c} este C-R^{5c}; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{2c} este H, OH, halo, alchil C_1-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R este H. În alte realizări, fiecare R este în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, $N(R)_2$ este $NHCH_3$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este N. În alte realizări, X^{2a} este C-R^{2a}. În unele realizări, R^{2a}, este H, D, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{2a}, este H, D, F, sau CH_3. În unele realizări, X^{2a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo. În alte realizări, X^{2a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este C-R^{2a}; şi R^{2a}, este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N. În alte realizări, X^{4a} este N^+-O^-În alte realizări, X^{4a} este C-R^{4a}. În unele realizări, R^{4a} este halo. În alte realizări, R^{4a} este H sau halo. În alte realizări, R^{4a} este H sau F. În alte realizări, X^{4a} este C-F. În unele realizări, X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-halo. În alte realizări, X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este C-R^{4a}; şi R^{4a} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5a} este N. În alte realizări, X^{5a} este C-R^{5a}. În unele realizări, R^{5a} este H, D, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5a} este H, D, F, sau CH_3. În unele realizări, X^{5a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo. În alte realizări, X^{5a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5a} este C-R^{5a}; şi R^{5a} este H.

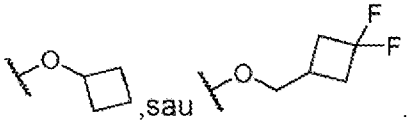
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{6a} este N. În alte realizări, X^{6a} este C-R^{6a}. În unele realizări, R^{6a} este H, D, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{6a} este H, D, F, sau CH_3. În unele realizări, X^{6a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo. În alte realizări, X^{6a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{6a} este C-R^{6a}; şi R^{6a} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau cicloalchil C_3-C_6. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, sau ciclopropil. În alte realizări, R^{4b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} este CH_3, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, sau CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{2b1} este haloalchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} este CH_3, şi R^{5b2} este CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este CF_3, şi R^{5b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo. În alte realizări, R^{2c} este H. În alte realizări, R^{2c} este alcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo. În alte realizări, R^{2c} este OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, sau $OCHF_2$. În alte realizări, R^{2c} este H, F CH_3, $CH{=}CH_2$, OH OCH_3, OCD_3 OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



.

În alte realizări, R^{2c} este OH. În alte realizări, R^{2c} este OCH_3. În alte realizări, R^{2c} este OCD_3. În alte realizări, R^{2c} este OCH_2CH_3. În alte realizări, R^{2c} este $OCHF_2$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{3c} este N. În alte realizări, X^{3c} este C-R^{3c}. În alte realizări, R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3, F, sau Cl. În unele realizări, X^{3c} este N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, sau C-Cl.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{3c} este C-R^{3c}; şi R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este halo. În alte realizări, R^{3c} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este H, F, Cl, sau CH_3. În alte realizări, R^{3c} este H. În alte realizări, R^{3c} este F. În alte realizări, R^{3c} este Cl. În alte realizări, R^{3c} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4c} este N. În alte realizări, X^{4c} este C-R^{4c}. În alte realizări, R^{4c} este H, halo, sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4c} este H, CHF_2, CF_3, sau F. În unele realizări, X^{4c} este N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4c} este C-R^{4c}; şi R^{4c} este halo. În alte realizări, R^{4c} este F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5c} este N. În alte realizări, X^{5c} este C-R^{5c}. În alte realizări, R^{5c} este H sau halo. În alte realizări, R^{5c} este H, D, sau Cl. În unele realizări, X^{5c} este N, C-H, C-D, sau C-Cl.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5c} este C-R^{5c}; şi R^{5c} este H.

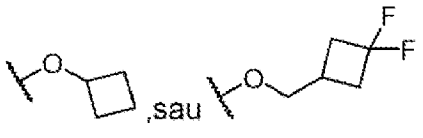
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{6c} este N. În alte realizări, X^{6c} este C-R^{6c}. În alte realizări, R^{6c} este H sau halo. În alte realizări, R^{6c} este H sau F. În unele realizări, X^{6c} este N, C-H, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo; X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-halo; X^{5a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo; X^{6a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo; fiecare R este H sau CH_3; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau cicloalchil C_3-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este H, halo, sau haloalchil C_1-C_6; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H sau halo; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H sau halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F; X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-F; X^{5a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F; X^{6a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F; fiecare R este H sau CH_3; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, sau ciclopropil; R^{5b1} şi R^{a2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, sau CF_3; R^{2c} este H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$



;

X^{3c} este N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, sau C-Cl; X^{4c} este N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, sau C-F; X^{5c} este N, C-H, C-D, sau C-Cl; şi X^{6c} este N, C-H, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4bl} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{5b1} este alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4bl} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

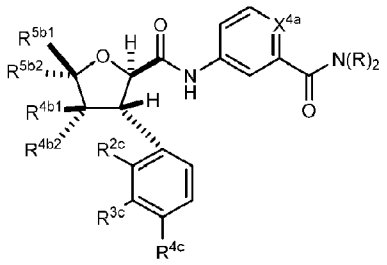
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{4b1} este H; R^{4b2} este CH_3; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A) (incluzând oricare dintre realizările anterioare ale acestuia), adică, compusul în formă non-sare.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1)



I-A-1

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

X^{4a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{4a};

fiecare R este în mod independent H sau alchil C_1-C_6;

R^{4a} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

R^{2c} este H, OH, halo, alchil C_1-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6;

R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6 şi

R^{4c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N. În alte realizări, X^{4a} este N^+-O^-. În alte realizări, X^{4a} este C-R^{4a}. În alte realizări, X^{4a} este C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R este H. În alte realizări, fiecare R este în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, $N(R)_2$ este $NHCH_3$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4a} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, R^{4b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} este CH_3, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} este CH_3, şi R^{5b2} este CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este CF_3, şi R^{5b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este alcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, sau $OCHF_2$. În alte realizări, R^{2c} este OH. În alte realizări, R^{2c} este OCH_3. În alte realizări, R^{2c} este OCD_3. În alte realizări, R^{2c} este OCH_2CH_3. În alte realizări, R^{2c} este $OCHF_2$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este halo. În alte realizări, R^{3c} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este H, F, Cl, sau CH_3. În alte realizări, R^{3c} este H. În alte realizări, R^{3c} este F. În alte realizări, R^{3c} este Cl. În alte realizări, R^{3c} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4c} este halo. În alte realizări, R^{4c} este F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este

alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{5b1} este alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

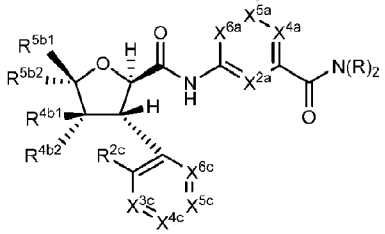
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este H; R^{4b2} este CH_3; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-A-1) (incluzând oricare dintre realizările anterioare ale acestuia), adică, compusul în formă non-sare.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B)



I-B

,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

X^{2a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{2a};

X^{4a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{4a};

X^{5a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{5a};

X^{6a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{6a};

fiecare R este în mod independent H sau alchil C_1-C_6;

R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, şi R^{6a} sunt fiecare în mod independent H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

X^{3c} este N sau C-R^{3c};

X^{4c} este N sau C-R^{4c};

X^{5c} este N sau C-R^{5c};

X^{6c} este N sau C-R^{6c};

R^{2c} este H, OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo;

L^1 este o legătură sau O;
L^2 este o legătură sau alchilen C_1-C_6;
R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
R^{4c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
R^{5c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6 şi
R^{6c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
cu condiţia că nu mai mult de două dintre X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, şi X^{6a} sunt N sau N^+-O^-; şi
cu condiţia că nu mai mult de una dintre X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, şi X^{6c} sunt N.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este C-R^{2a}; X^{5a} este C-R^{5a}; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; X^{4c} este C-R^{4c}; X^{5c} este C-R^{5c}; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{2c} este H, OH, halo, alchil C_1-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R este H. În alte realizări, fiecare R este în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, $N(R)_2$ este $NHCH_3$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este N. În alte realizări, X^{2a} este C-R^{2a}. În unele realizări, R^{2a} este H, D, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{2a} este H, D, F, sau CH_3. În unele realizări, X^{2a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo. În alte realizări, X^{2a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este C-R^{2a}; şi R^{2a} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N. În alte realizări, X^{4a} este N^+-O^-. În alte realizări, X^{4a} este C-R^{4a}. În unele realizări, R^{4a} este halo. În alte realizări, R^{4a} este H sau halo. În alte realizări, R^{4a} este H sau F. În alte realizări, X^{4a} este C-F. În unele realizări, X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-halo. În alte realizări, X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este C-R^{4a}; şi R^{4a} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5a} este N. În alte realizări, X^{5a} este C-R^{5a}. În unele realizări, R^{5a} este H, D, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5a} este H, D, F, sau CH_3. În unele realizări, X^{5a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo. În alte realizări, X^{5a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5a} este C-R^{5a}; şi R^{5a} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{6a} este N. În alte realizări, X^{6a} este C-R^{6a}. În unele realizări, R^{6a} este H, D, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{6a} este H, D, F, sau CH_3. În unele realizări, X^{6a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo. În alte realizări, X^{6a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F.

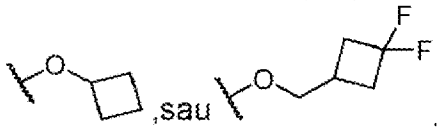
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{6a} este C-R^{6a}; şi R^{6a} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau cicloalchil C_3-C_6. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, sau ciclopropil. În alte realizări, R^{4b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} este CH_3, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, sau CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} este CH_3, şi R^{5b2} este CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este CF_3, şi R^{5b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L^2-

(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo. În alte realizări, R^{2c} este H. În alte realizări, R^{2c} este alcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo. În alte realizări, R^{2c} este OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, sau $OCHF_2$. În alte realizări, R^{2c} este H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



În alte realizări, R^{2c} este OH. În alte realizări, R^{2c} este OCH_3. În alte realizări, R^{2c} este OCD_3. În alte realizări, R^{2c} este OCH_2CH_3. În alte realizări, R^{2c} este $OCHF_2$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{3c} este N. În alte realizări, X^{3c} este C-R^{3c}. În alte realizări, R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3, F, sau Cl. În unele realizări, X^{3c} este N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, sau C-Cl.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{3c} este C-R^{3c}; şi R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este halo. În alte realizări, R^{3c} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este H, F, Cl, sau CH_3. În alte realizări, R^{3c} este H. În alte realizări, R^{3c} este F. În alte realizări, R^{3c} este Cl. În alte realizări, R^{3c} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4c} este N. În alte realizări, X^{4c} este C-R^{4c}. În alte realizări, R^{4c} este H, halo, sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4c} este H, CHF_2, CF_3, sau F. În unele realizări, X^{4c} este N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4c} este C-R^{4c}; şi R^{4c} este halo. În alte realizări, R^{4c} este F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5c} este N. În alte realizări, X^{5c} este C-R^{5c}. În alte realizări, R^{5c} este H sau halo. În alte realizări, R^{5c} este H, D, sau Cl. În unele realizări, X^{5c} este N, C-H, C-D, sau C-Cl.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5c} este C-R^{5c}; şi R^{5c} este H.

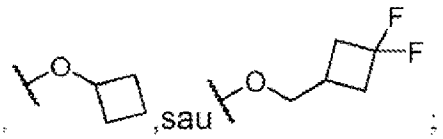
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{6c} este N. În alte realizări, X^{6c} este C-R^{6c}. În alte realizări, R^{6c} este H sau halo. În alte realizări, R^{6c} este H sau F. În unele realizări, X^{6c} este N, C-H, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (IB), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo; X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-halo; X^{5a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo; X^{6a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo; fiecare R este H sau CH_3; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau cicloalchil C_3-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este H, halo, sau haloalchil C_1-C_6; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H sau halo; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H sau halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F; X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-F; X^{5a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F; X^{6a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F; fiecare R este H sau CH_3; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, sau ciclopropil; R^{5b1} şi R^{a2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, sau CF_3; R^{2c} este H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



X3^c este N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, sau C-Cl; X^{4c} este N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, sau C-F; X^{5c} este N, C-H, C-D, sau C-Cl; şi X^{6c} este N, C-H, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{5b1} este alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4C} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

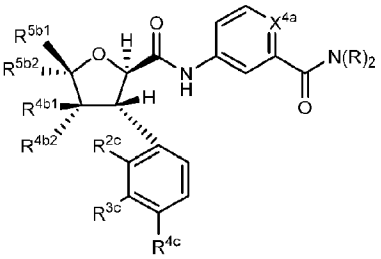
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{4b1} este H; R^{4b2} este CH_3; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B) (incluzând oricare dintre realizările anterioare ale acestuia), adică, compusul în formă non-sare.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1)



I-B-1

,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

X^{4a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{4a};

fiecare R este în mod independent H sau alchil C_1-C_6;

R^{4a} este **H**, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6;

R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6;

R^{2c} este **H**, OH, halo, alchil C_1-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6;

R^{3c} este **H**, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6 şi

R^{4c} este **H**, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N. În alte realizări, X^{4a} este N^+-O^-. În alte realizări, X^{4a} este C-R^{4a}. În unele realizări, R^{4a} este halo. În alte realizări, X^{4a} este C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R este H. În alte realizări, fiecare R este în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, $N(R)_2$ este $NHCH_3$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4a} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, R^{4b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} este CH_3, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3. În alte realizări, R^{2b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} este CH_3, şi R^{5b2} este CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este CF_3, şi R^{5b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este alcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, sau $OCHF_2$. În alte realizări, R^{2c} este OH. În alte realizări, R^{2c} este OCH_3. În alte realizări, R^{2c} este OCD_3. În alte realizări, R^{2c} este OCH_2CH_3. În alte realizări, R^{2c} este $OCHF_2$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{3c} este **H**, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este halo. În alte realizări, R^{3c} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este **H**, F, Cl, sau CH_3. În alte realizări, R^{3c} este H. În alte realizări, R^{3c} este F. În alte realizări, R^{3c} este Cl. În alte realizări, R^{3c} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4c} este halo. În alte realizări, R^{4c} este F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este **H**, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este **H**, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este

alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{5b1} este alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

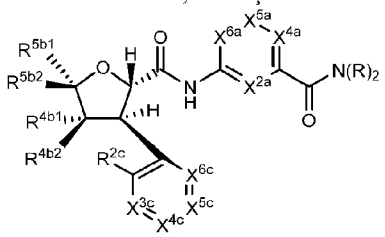
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este H; R^{4b2} este CH_3; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-B-1) (incluzând oricare dintre realizările anterioare ale acestuia), adică, compusul în formă non-sare.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C)



I-C ,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

X^{2a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{2a};

X^{4a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{4a};

X^{5a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{5a};

X^{6a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{6a};

fiecare R este în mod independent H sau alchil C_1-C_6;

R^{2a} R^{4a}, R^{sa} şi R^{6a} sunt fiecare în mod independent H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6;

R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_6, sau haloalchil C_1-C_6;

R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_6, sau haloalchil C_1-C_6;

X^{3c} este N sau C-R^{3c};

X^{4c} este N sau C-R^{4c};

X^{5c} este N sau C-R^{5c};

X^{6c} este N sau C-R^{6c};

R^{2c} este H, OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L^2-(C_3-Ce cicloalchil), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo;

L^1 este o legătură sau O;

L^2 este o legătură sau alchilen C_1-C_6;

R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6;

R^{4c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6;

R^{5c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6 şi

R^{6c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6;

cu condiţia că nu mai mult de două dintre X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, şi X^{6a} sunt N sau N^+-O^-; şi

cu condiţia că nu mai mult de una dintre X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, şi X^{6c} sunt N.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este C-R^{2a}; X^{5a} este C-R^{5a}; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; X^{4c} este C-R^{4c}; X^{5c} este C-R^{5c}; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{2c} este H, OH, halo, alchil C_1-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R este H. În alte realizări, fiecare R este în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, $N(R)_2$ este $NHCH_3$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este N. În alte realizări, X^{2a} este C-R^{2a}. În unele realizări, R^{2a} este H, D, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{2a} este H, D, F, sau CH_3. În unele realizări, X^{2a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo. În alte realizări, X^{2a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este C-R^{2a}; şi R^{2a} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N. În alte realizări, X^{4a} este N^+-O^-. În alte realizări, X^{4a} este C-R^{4a}. În unele realizări, R^{4a} este halo. În alte realizări, R^{4a} este H sau halo. În alte realizări, R^{4a} este H sau F. În alte realizări, X^{4a} este C-F. În unele realizări, X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-halo. În alte realizări, X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este C-R^{4a}; şi R^{4a} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5a} este N. În alte realizări, X^{5a} este C-R^{5a}. În unele realizări, R^{5a} este H, D, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5a} este H, D, F, sau CH_3. În unele realizări, X^{5a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo. În alte realizări, X^{5a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5a} este C-R^{5a}; şi R^{5a} este H.

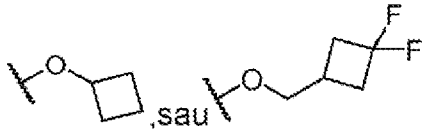
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{6a} este N. În alte realizări, X^{6a} este C-R^{6a}. În unele realizări, R^{6a} este H, D, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{6a} este H, D, F, sau CH_3. În unele realizări, X^{6a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo. În alte realizări, X^{6a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{6a} este C-R^{6a}; şi R^{6a} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau cicloalchil C_3-C_6. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, sau ciclopropil. În alte realizări, R^{4b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} este CH_3, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, sau CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{2bl} este haloalchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} este CH_3, şi R^{5b2} este CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este CF_3, şi R^{5b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo. În alte realizări, R^{2c} este H. În alte realizări, R^{2c} este alcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo. În alte realizări, R^{2c} este OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, sau $OCHF_2$. În alte realizări, R^{2c} este H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



,sau

.

În alte realizări, R^{2c} este OH. În alte realizări, R^{2c} este OCH_3. În alte realizări, R^{2c} este OCD_3. În alte realizări, R^{2c} este OCH_2CH_3. În alte realizări, R^{2c} este $OCHF_2$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{3c} este N. În alte realizări, X^{3c} este C-R^{3c}. În alte realizări, R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3, F, sau Cl. În unele realizări, X^{3c} este N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, sau C-Cl.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{3c} este C-R^{3c}; şi R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este halo. În alte realizări, R^{3c} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este H, F, Cl, sau CH_3. În alte realizări, R^{3c} este H. În alte realizări, R^{3c} este F. În alte realizări, R^{3c} este Cl. În alte realizări, R^{3c} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4c} este N. În alte realizări, X^{4c} este C-R^{4c}. În alte realizări, R^{4c} este H, halo, sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4c} este H, CHF_2, CF_3, sau F. În unele realizări, X^{4c} este N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4c} este C-R^{4c}; şi R^{4c} este halo. În alte realizări, R^{4c} este F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5c} este N. În alte realizări, X^{5c} este C-R^{5c}. În alte realizări, R^{5c} este H sau halo. În alte realizări, R^{5c} este H, D, sau Cl. În unele realizări, X^{5c} este N, C-H, C-D, sau C-Cl.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{5c} este C-R^{5c}; şi R^{5c} este H.

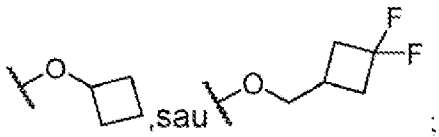
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{6c} este N. În alte realizări, X^{6c} este C-R^{6c}. În alte realizări, R^{6c} este H sau halo. În alte realizări, R^{6c} este H sau F. În unele realizări, X^{6c} este N, C-H, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo; X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-halo; X^{5a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo; X^{6a} este N, C-H, C-D, C-(alchil C_1-C_6), sau C-halo; fiecare R este H sau CH_3; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau cicloalchil C_3-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este H, halo, sau haloalchil C_1-C_6; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H sau halo; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H sau halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{2a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F; X^{4a} este N, N^+-O^-, C-H, sau C-F; X^{5a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F; X^{6a} este N, C-H, C-D, C-CH_3, sau C-F; fiecare R este H sau CH_3; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, sau ciclopropil; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, sau CF_3; R^{2c} este H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



X^{3c} este N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, sau C-Cl; X^{4c} este N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, sau C-F; X^{5c} este N, C-H, C-D, sau C-Cl; şi X^{6c} este N, C-H, sau C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{5b1} este alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

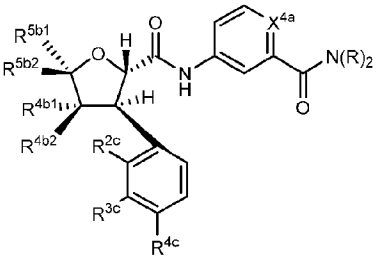
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{4b1} este H; R^{4b2} este CH_3; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; X^{2a} este C-R^{2a}; R^{2a} este H; X^{5a} este C-R^{5a}; R^{5a} este H; X^{6a} este C-R^{6a}; R^{6a} este H; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3; R^{2c} este alcoxi C_1-C_6 sau haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} este C-R^{3c}; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; X^{4c} este C-R^{4c}; R^{4c} este halo; X^{5c} este C-R^{5c}; R^{5c} este H; X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C) (incluzând oricare dintre realizările anterioare ale acestuia), adică, compusul în formă non-sare.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1)



I-C-1 ,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

X^{4a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{4a};

fiecare R este în mod independent H sau alchil C_1-C_6;

R^{4a} este **H**, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6

R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6;

R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6;

R^{2c} este **H**, **OH**, halo, alchil C_1-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6;

R^{3c} este **H**, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6 şi

R^{4c} este **H**, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N. În alte realizări, X^{4a} este N^+-O^-. În alte realizări, X^{4a} este C-R^{4a}. În unele realizări, R^{4a} este halo. În alte realizări, X^{4a} este C-F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care fiecare R este H. În alte realizări, fiecare R este în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, $N(R)_2$ este $NHCH_3$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4a} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3. În alte realizări, R^{4b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{4b1} este CH_3, şi R^{4b2} este H. În alte realizări, R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{5b1} este CH_3, şi R^{5b2} este CF_3. În alte realizări, R^{5b1} este CF_3, şi R^{5b2} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este alcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este haloalcoxi C_1-C_6. În alte realizări, R^{2c} este OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, sau $OCHF_2$. În alte realizări, R^{2c} este OH. În alte realizări, R^{2c} este OCH_3. În alte realizări, R^{2c} este OCD_3. În alte realizări, R^{2c} este OCH_2CH_3. În alte realizări, R^{2c} este $OCHF_2$.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{3c} este **H**, halo, sau alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este halo. În alte realizări, R^{3c} este alchil C_1-C_6. În alte realizări, R^{3c} este **H**, F, Cl, sau CH_3. În alte realizări, R^{3c} este H. În alte realizări, R^{3c} este F. În alte realizări, R^{3c} este Cl. În alte realizări, R^{3c} este CH_3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care R^{4c} este halo. În alte realizări, R^{4c} este F.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este **H**; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este **H**, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este **H**; R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3; R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent **H**, CH_3, sau CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este **H**, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este **H**; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este **H**; R^{5b1} este

alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{5b1} este alchil C_1-C_6; R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este alchil C_1-C_6; R^{4b2} este H; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este H; R^{4b2} este alchil C_1-C_6; R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6; R^{5b2} este alchil C_1-C_6; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este H; R^{4b2} este CH_3; R^{5b1} este CH_3; R^{5b2} este CF_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

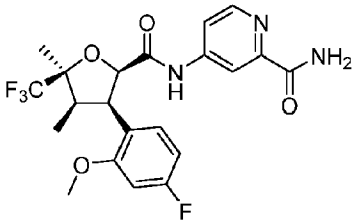
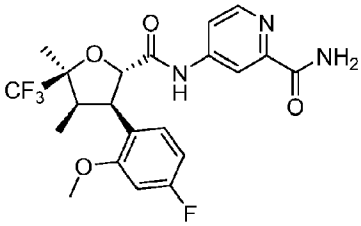
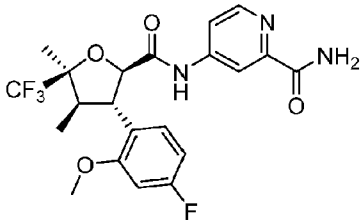
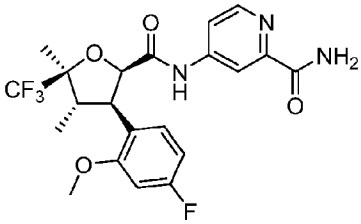
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este CH_3; R^{4b2} este H; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

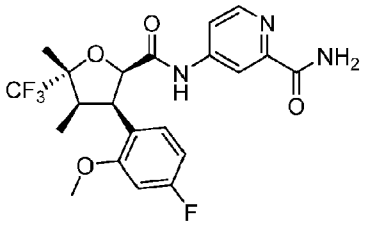
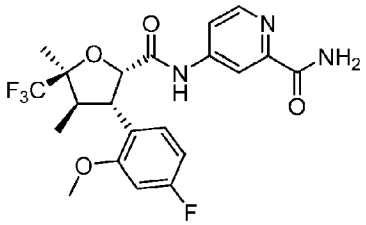
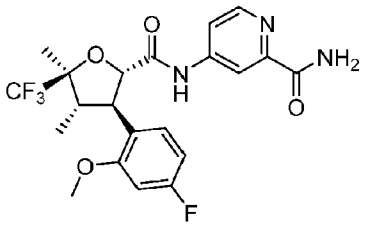
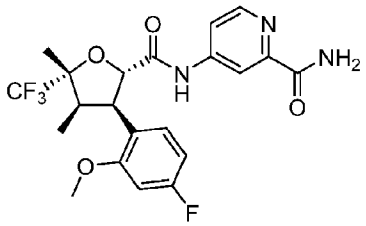
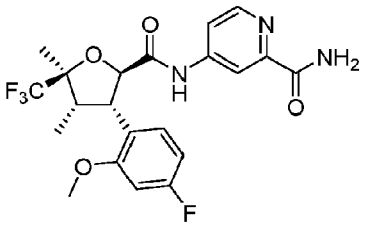
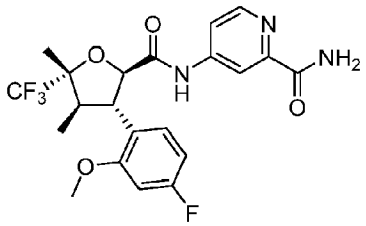
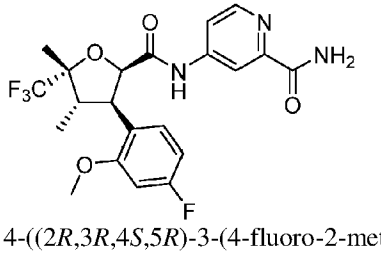
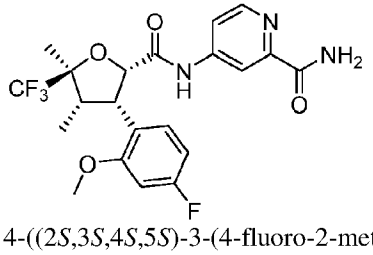
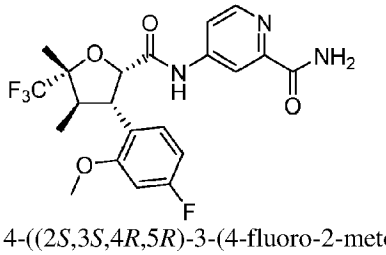
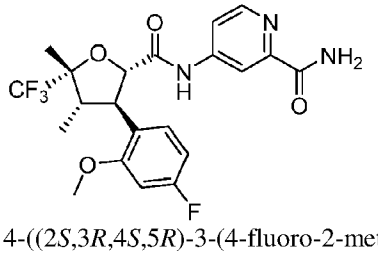
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X^{4a} este N; fiecare R este H; R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3; R^{5b1} este CF_3; R^{5b2} este CH_3; R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi R^{4c} este halo.

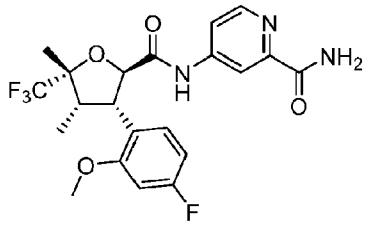
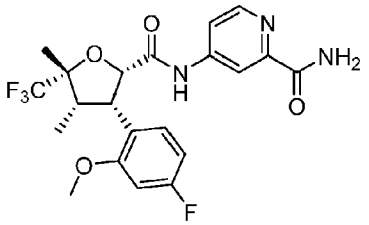
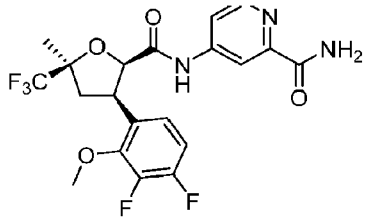
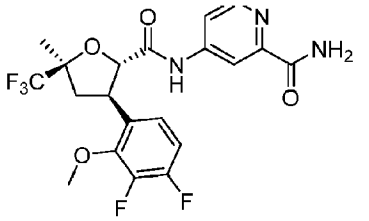
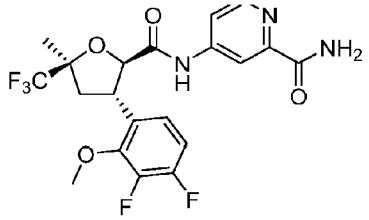
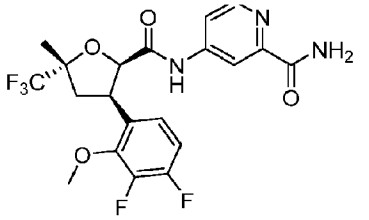
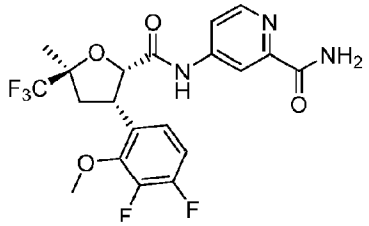
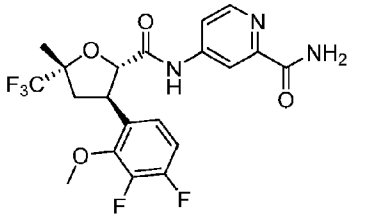
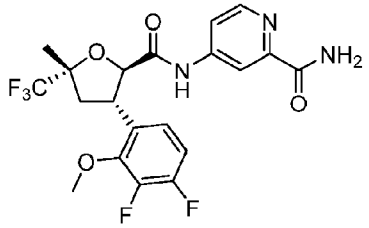
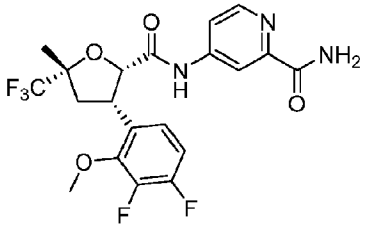
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula (I-C-1) (incluzând oricare dintre realizările anterioare ale acestuia), adică, compusul în formă non-sare.

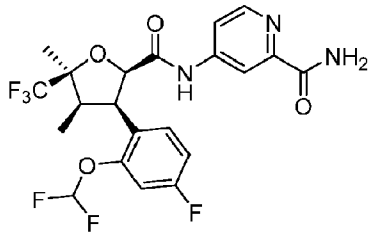
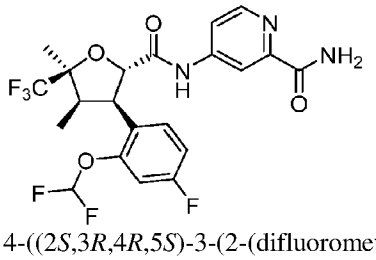
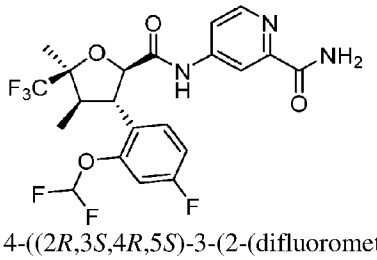
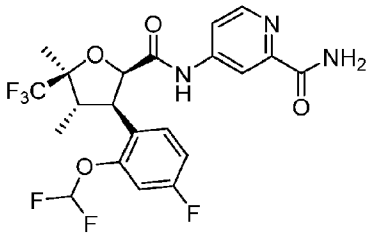
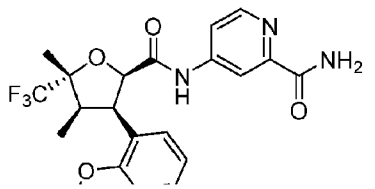
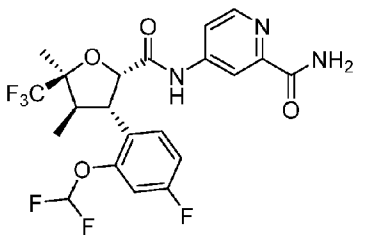
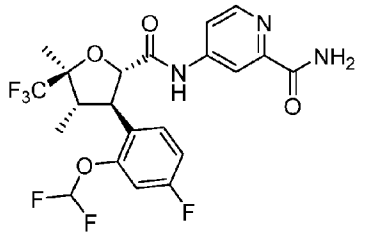
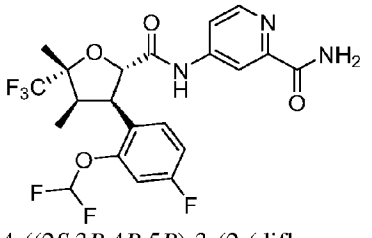
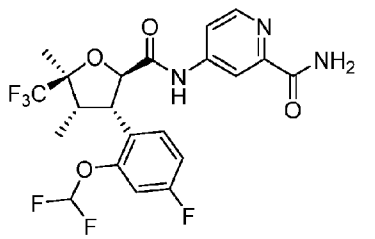
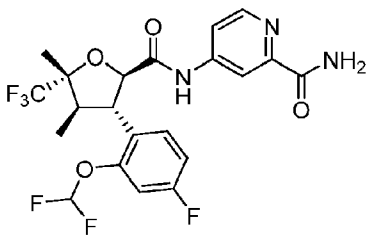
În unele realizări, invenţia se referă la un compus selectat dintre Tabelul A sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În alte realizări, invenţia se referă la un compus selectat dintre Tabelul A în formă non-sare.

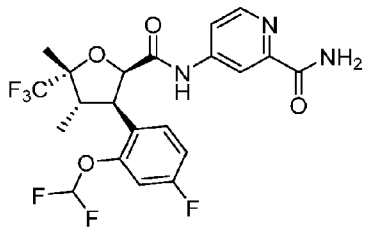
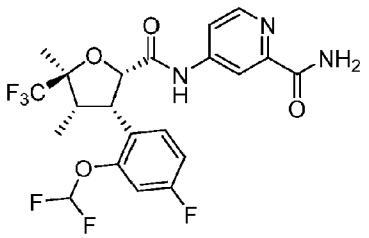
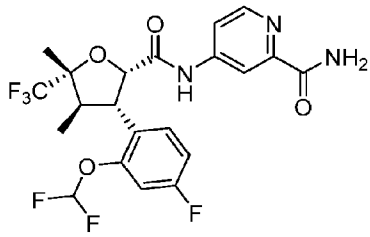
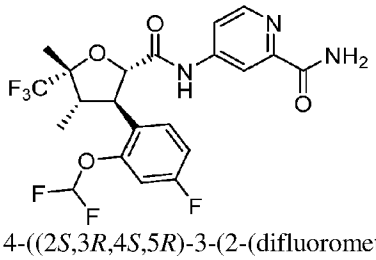
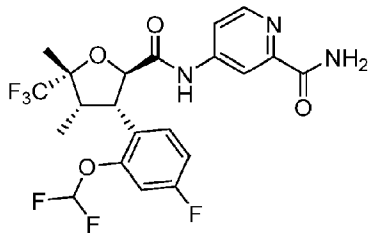
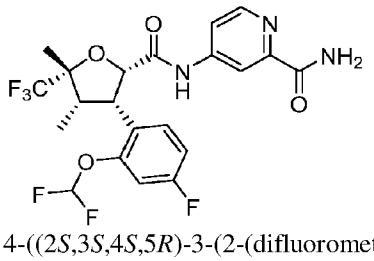
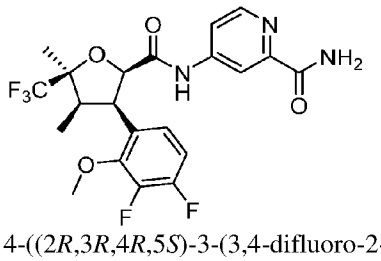
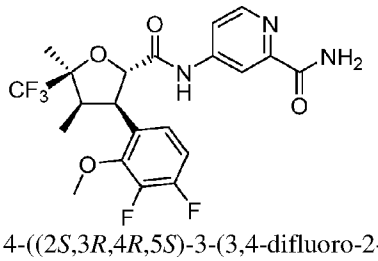
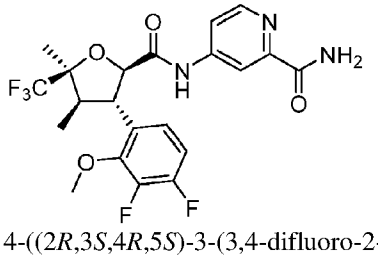
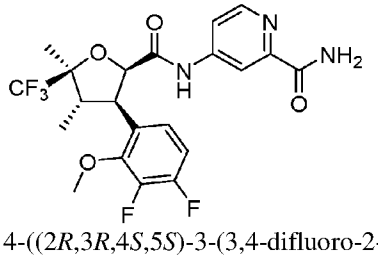
Tabelul A. Structuri şi Nume ale Compuşilor

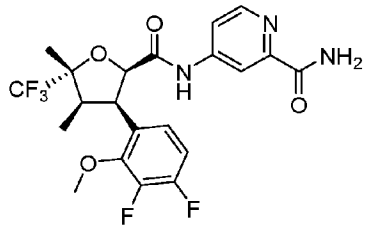
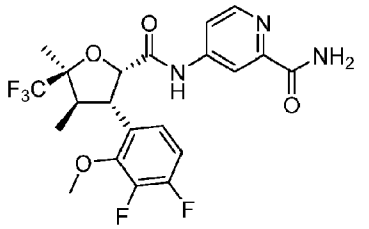
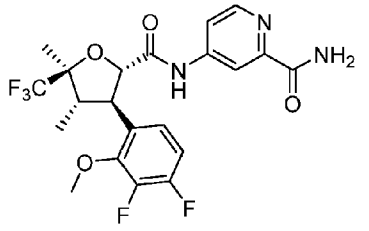
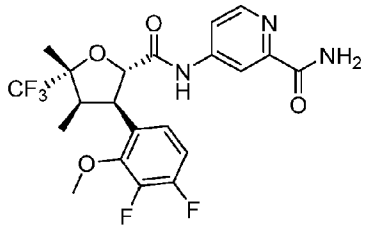
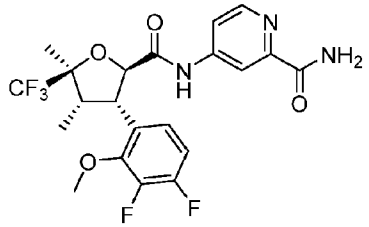
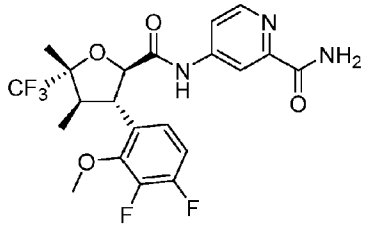
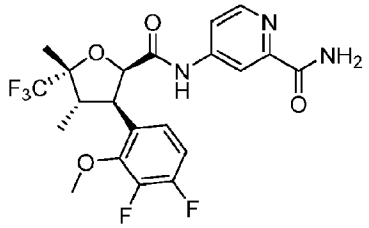
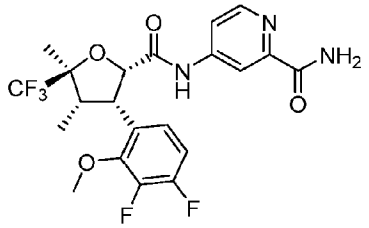
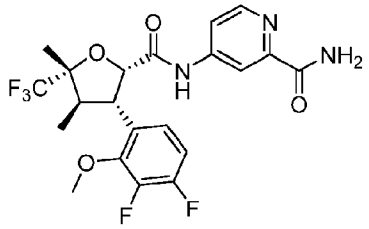
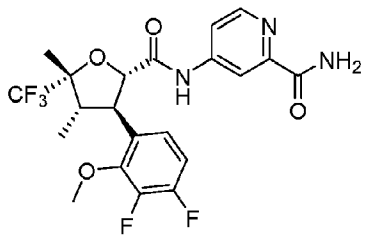
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

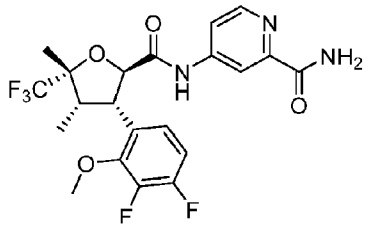
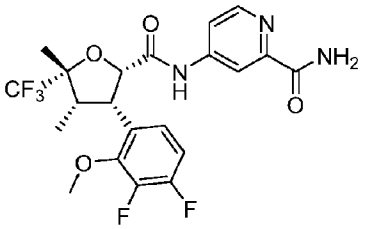
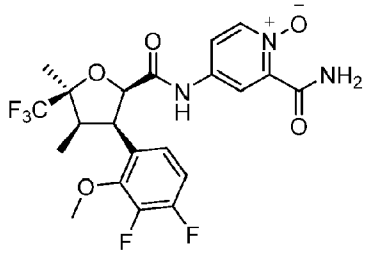
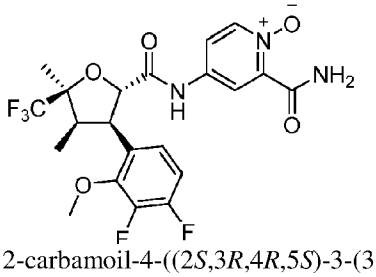
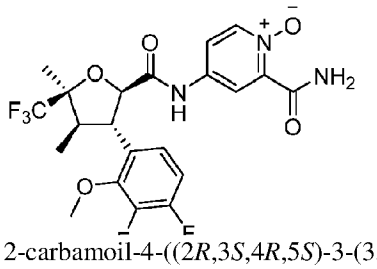
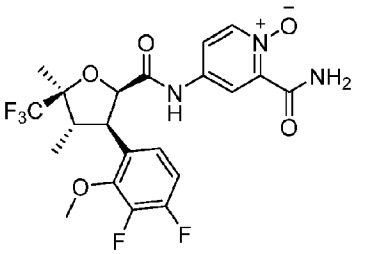
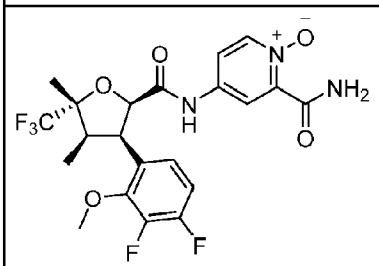
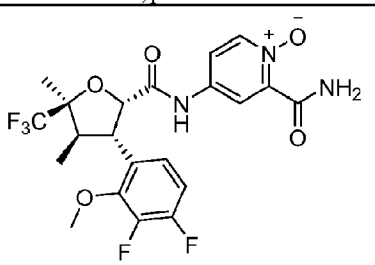
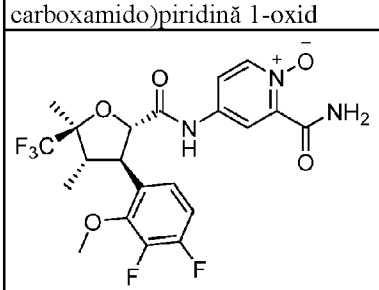
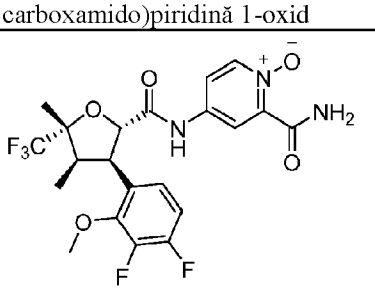
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

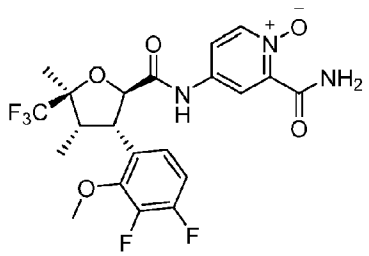
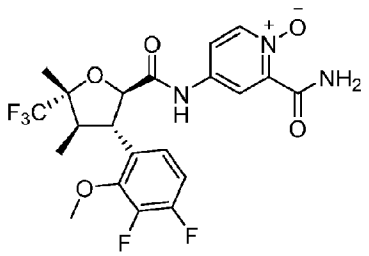
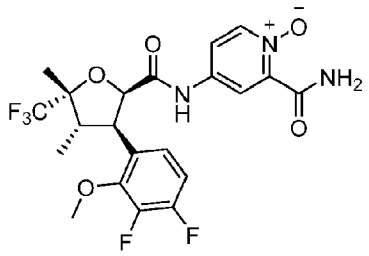
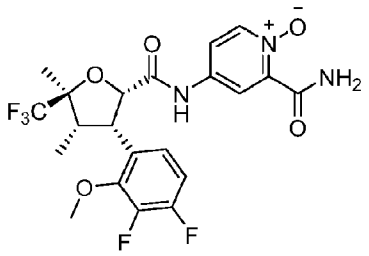
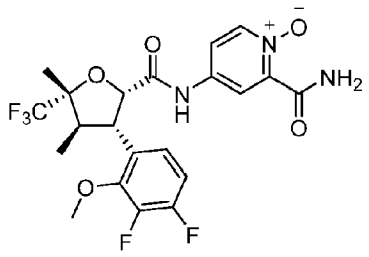
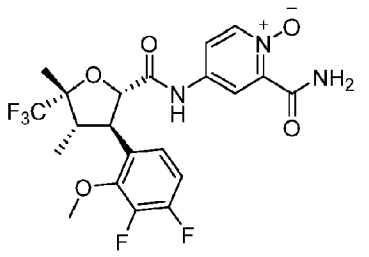
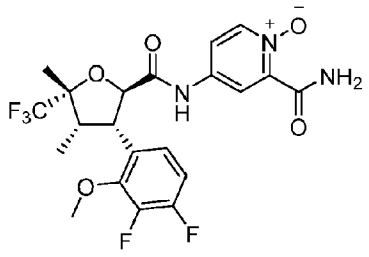
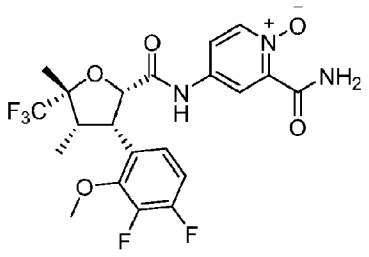
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

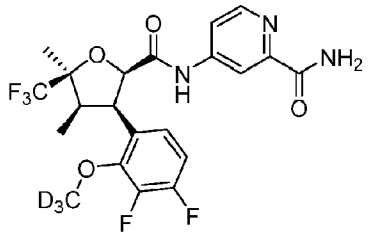
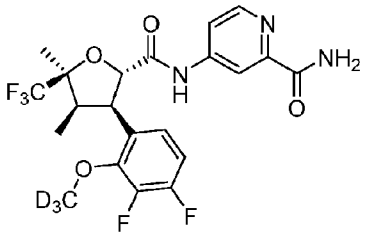
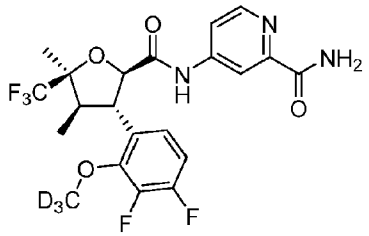
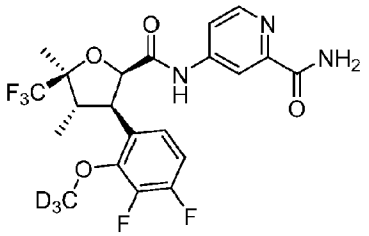
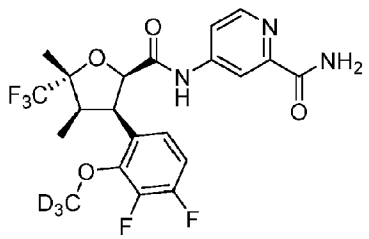
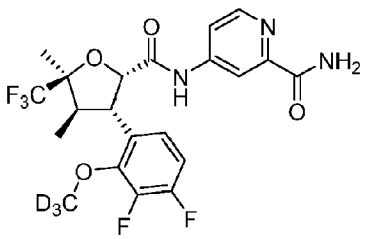
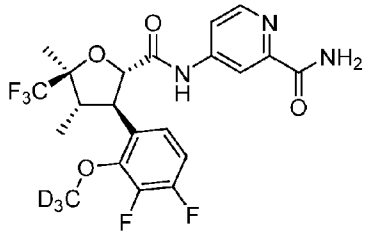
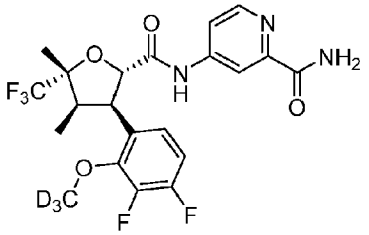
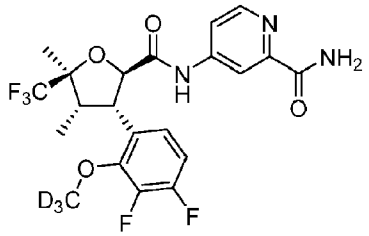
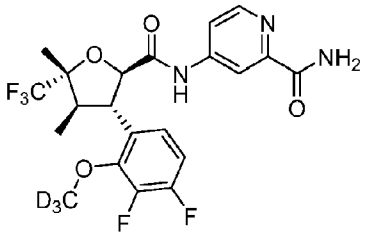
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carboxamido)-picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carboxamido)-picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

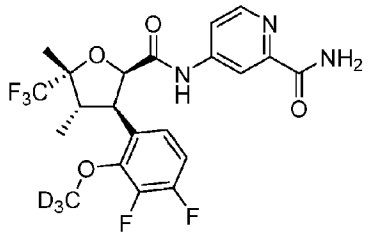
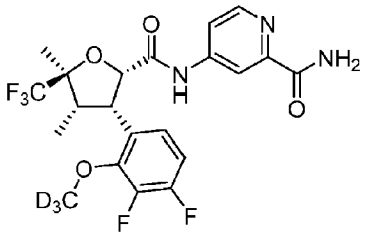
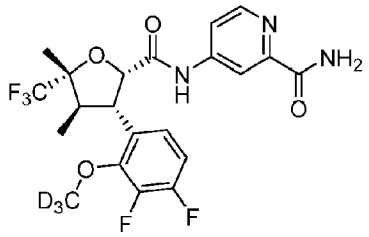
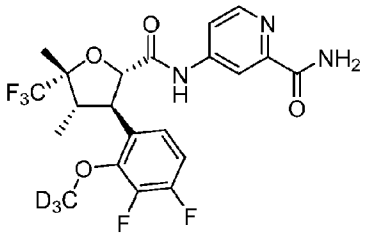
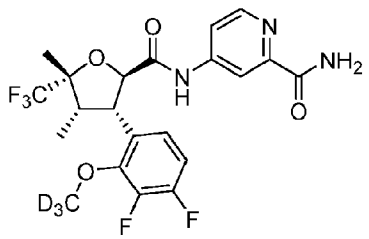
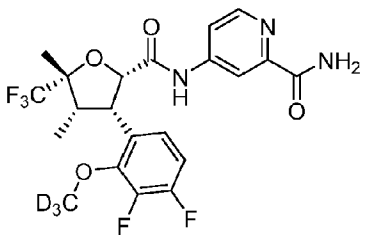
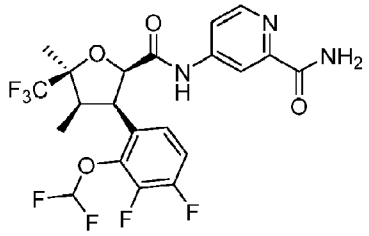
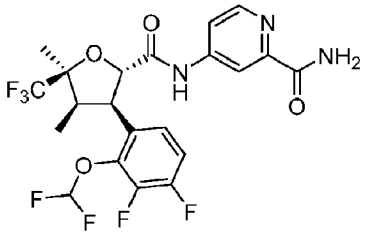
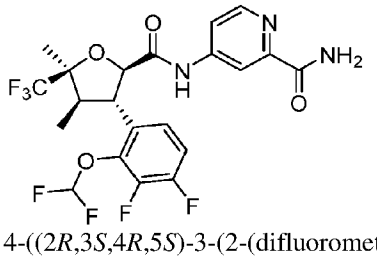
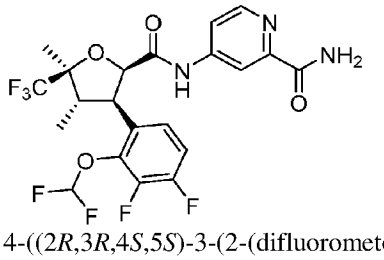
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

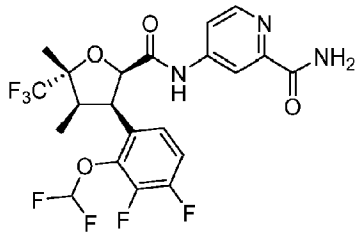
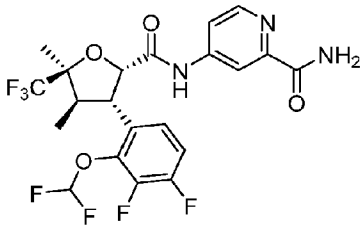
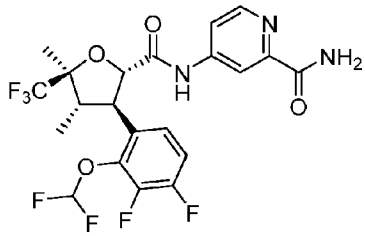
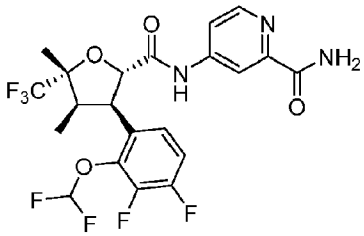
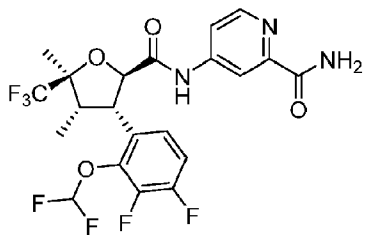
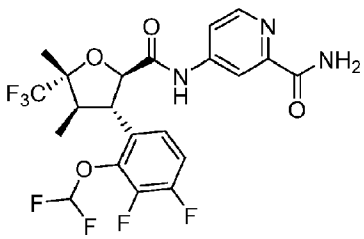
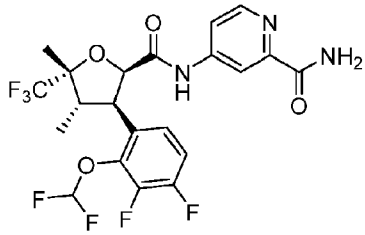
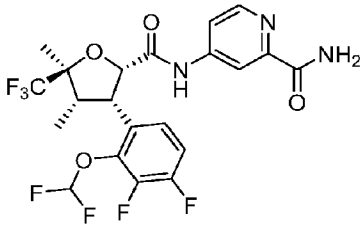
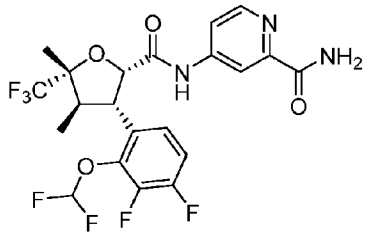
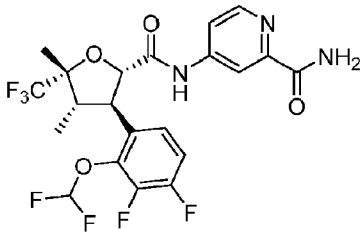
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

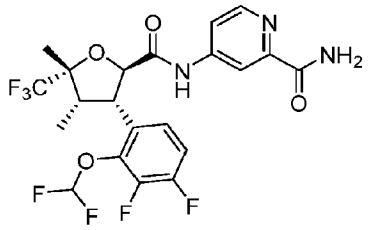
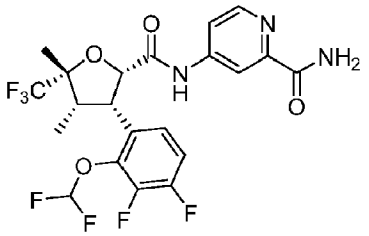
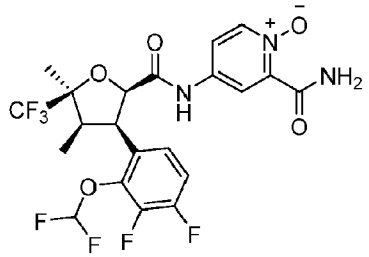
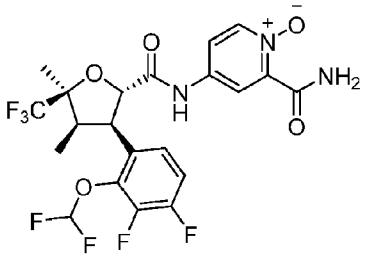
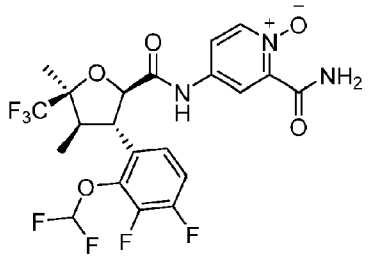
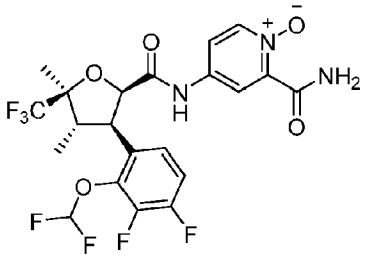
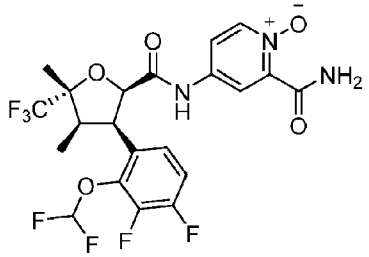
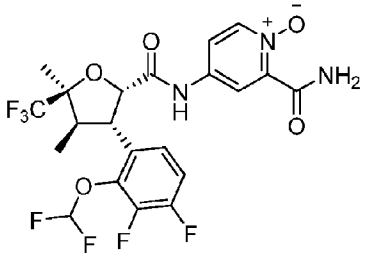
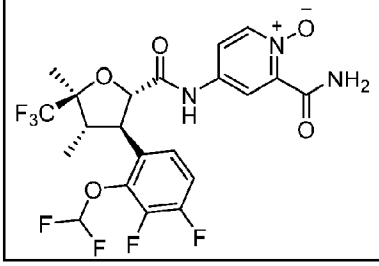
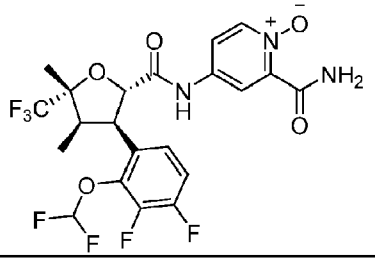
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-	 2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-

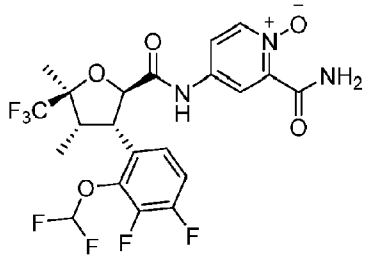
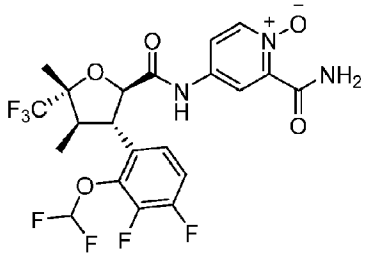
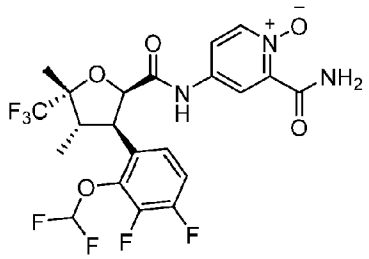
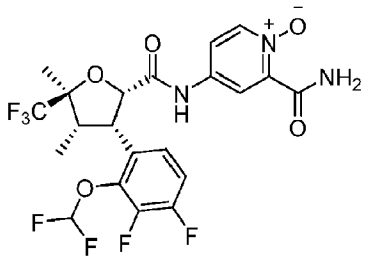
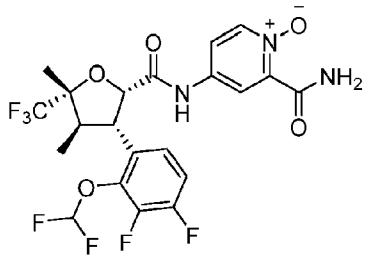
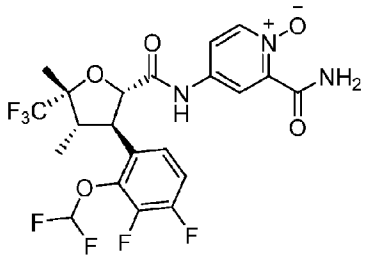
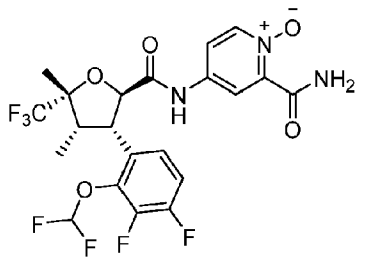
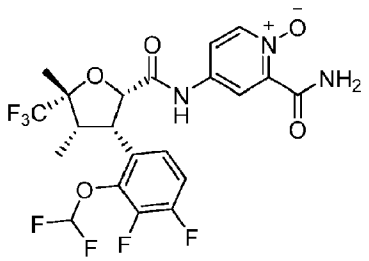
(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

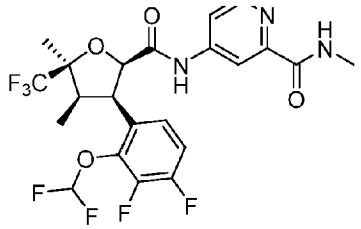
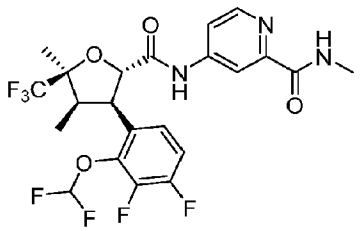
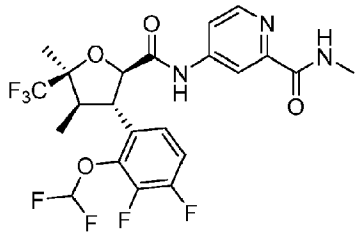
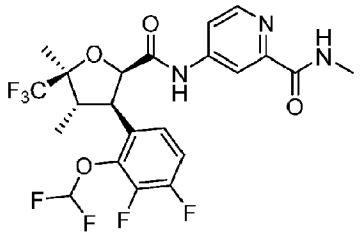
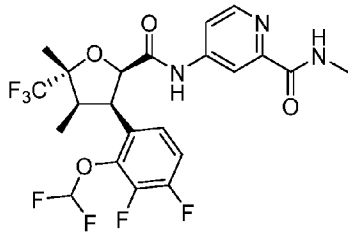
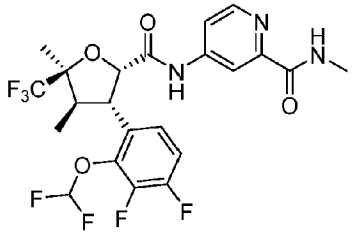
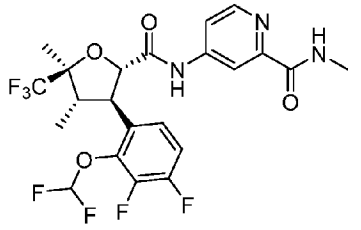
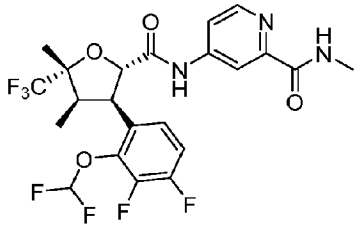
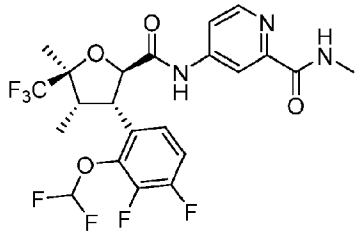
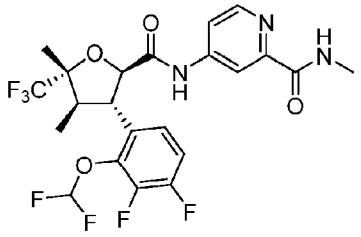
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

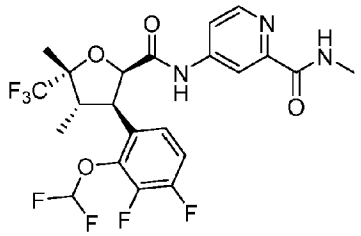
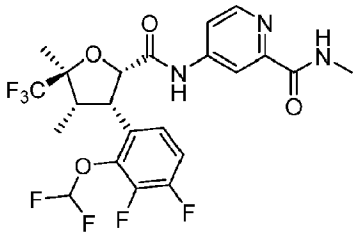
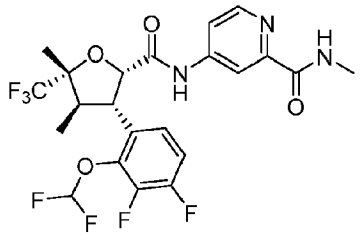
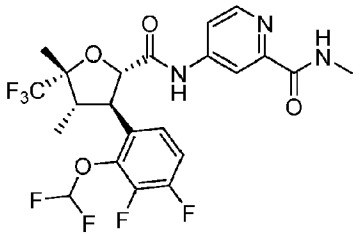
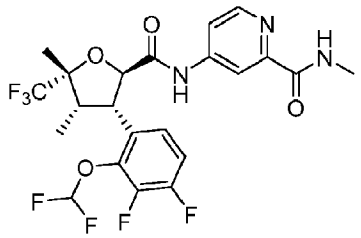
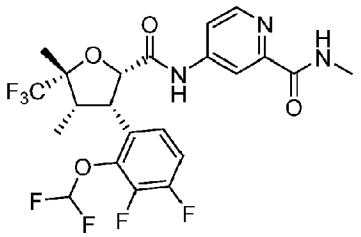
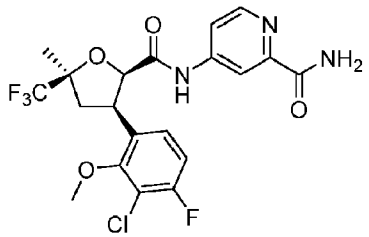
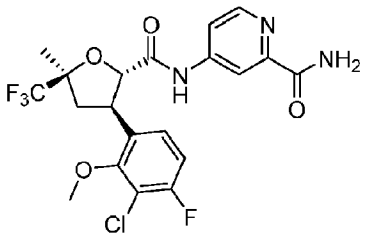
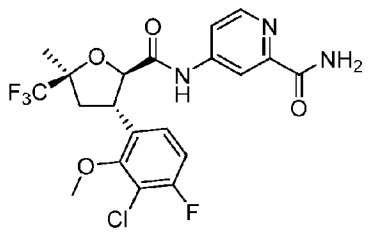
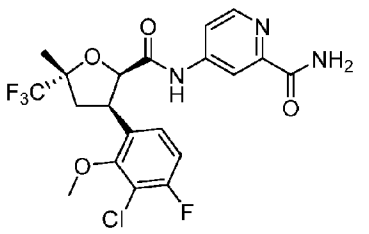
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

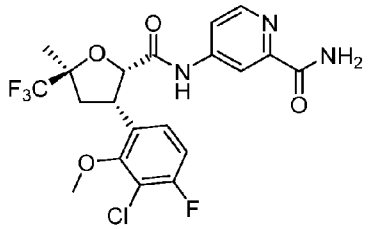
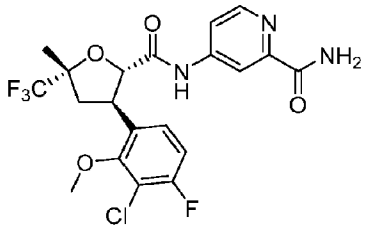
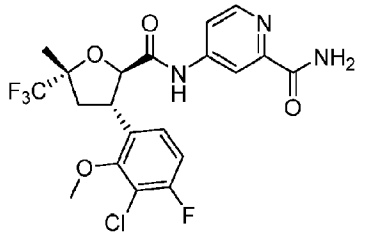
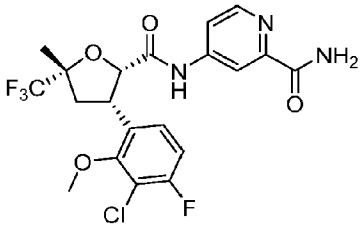
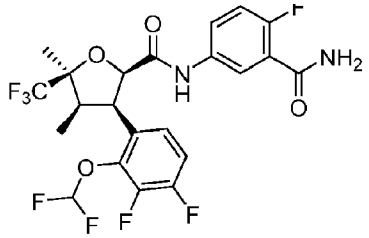
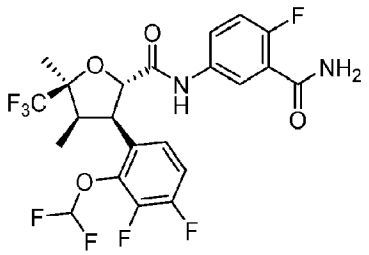
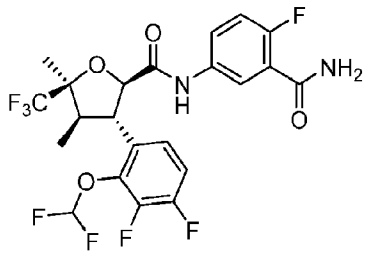
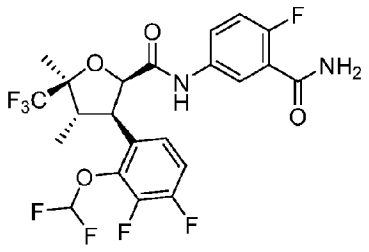
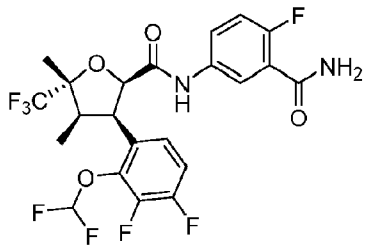
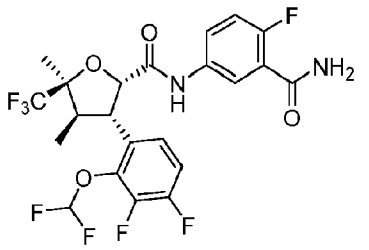
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

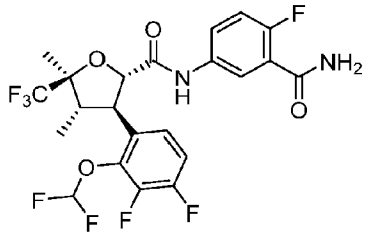
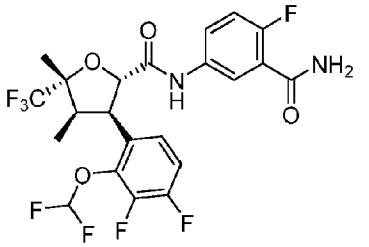
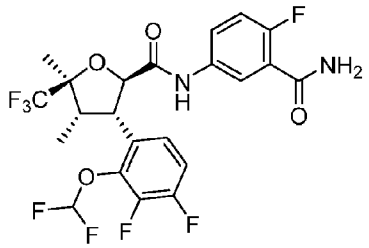
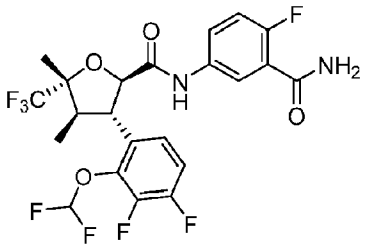
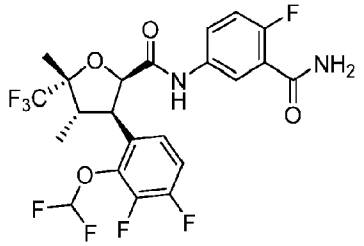
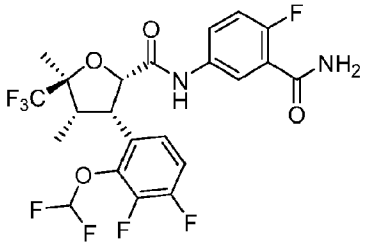
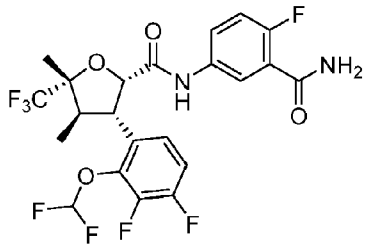
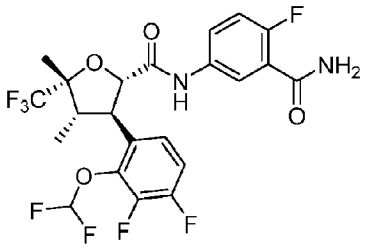
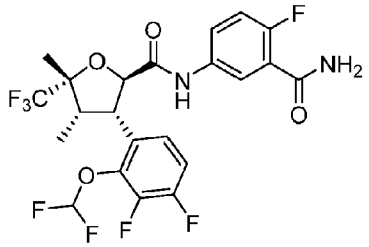
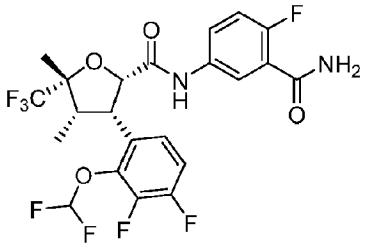
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
	

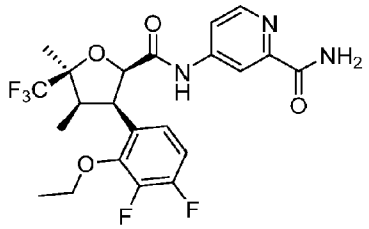
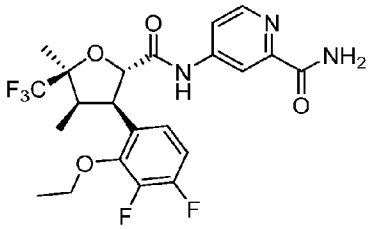
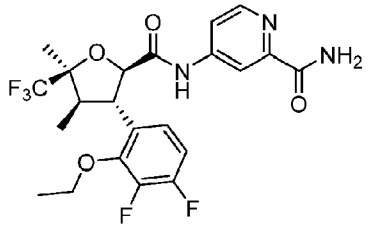
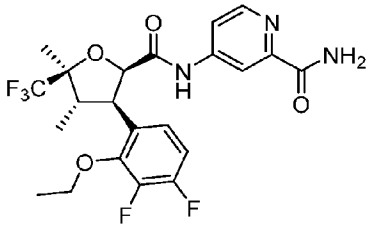
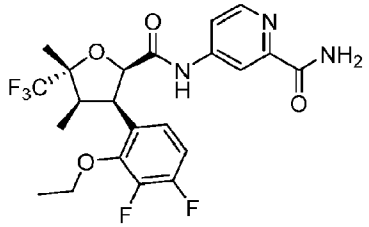
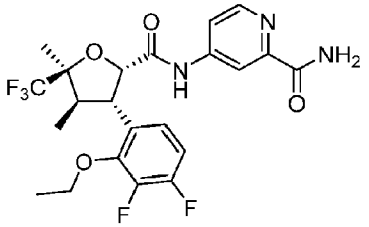
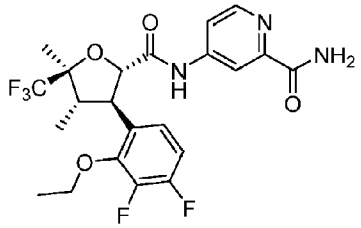
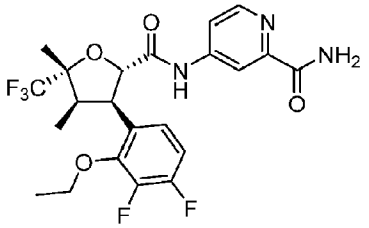
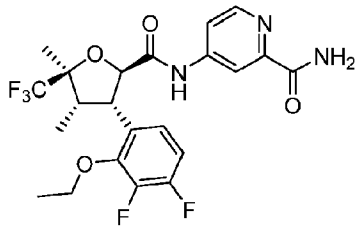
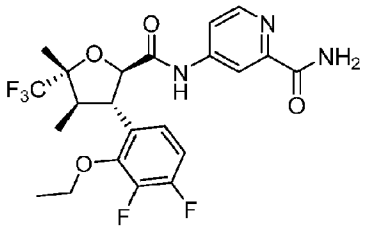
2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

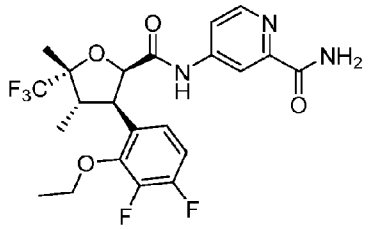
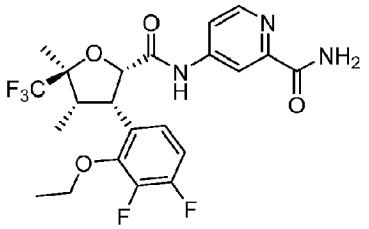
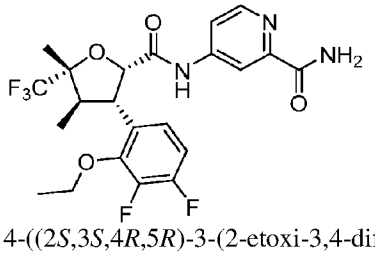
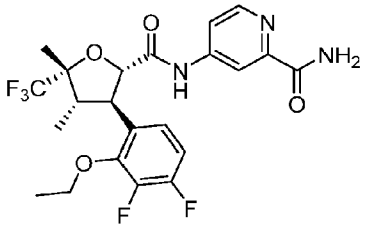
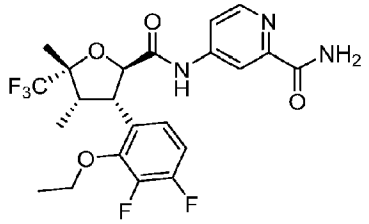
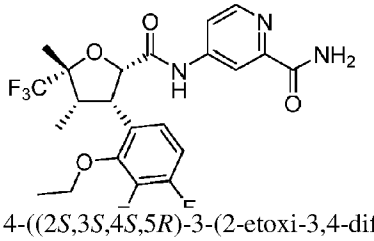
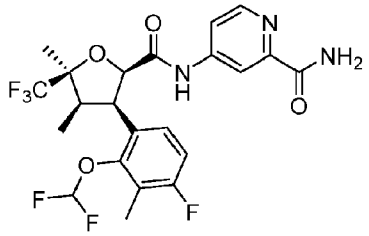
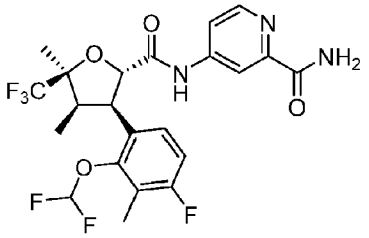
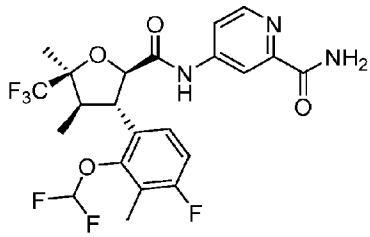
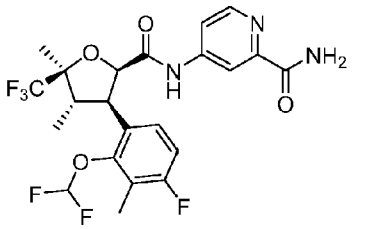
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă

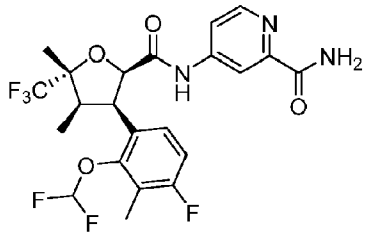
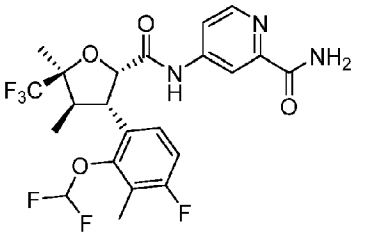
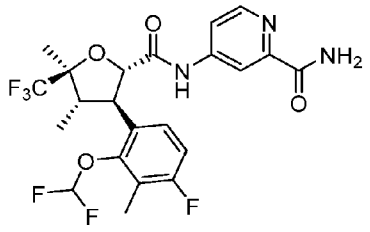
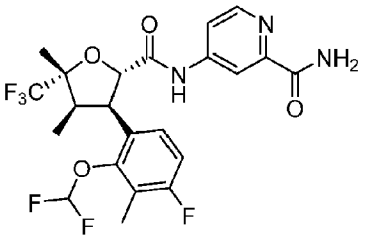
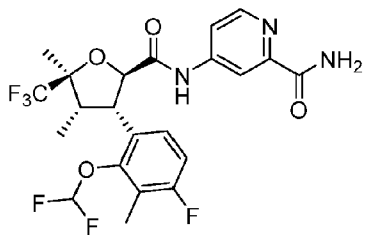
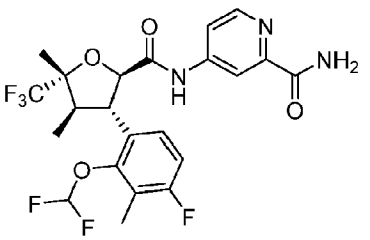
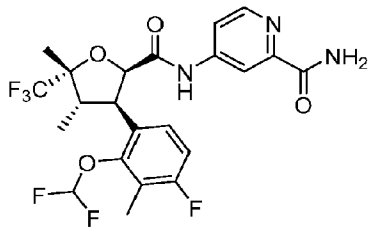
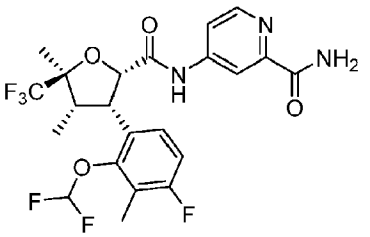
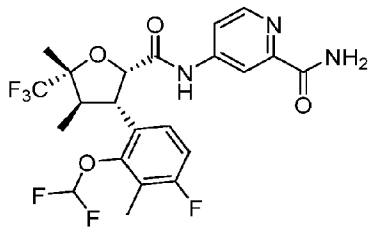
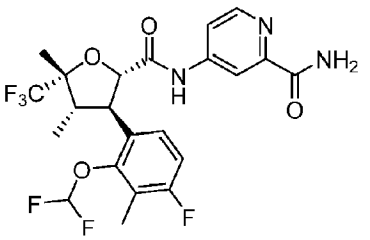
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*R*,5*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

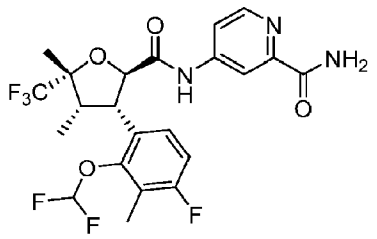
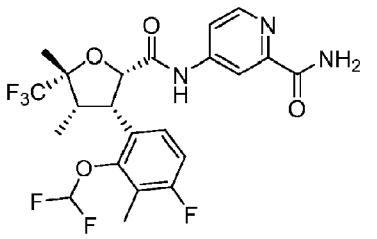
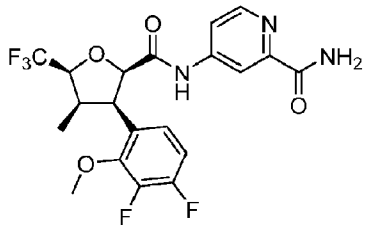
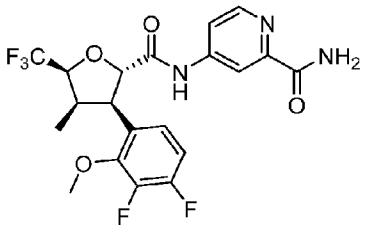
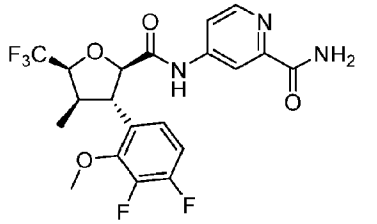
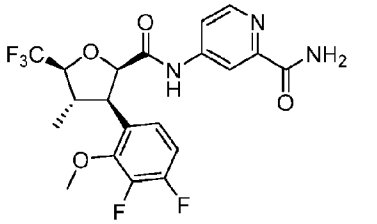
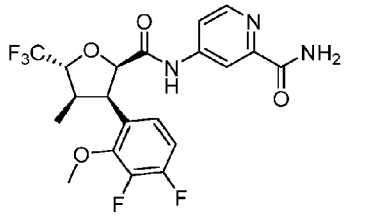
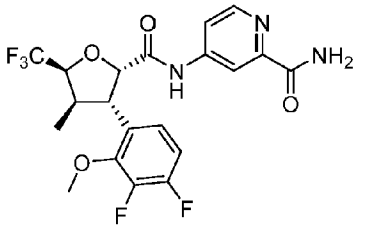
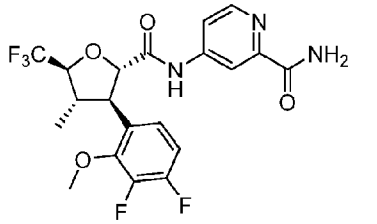
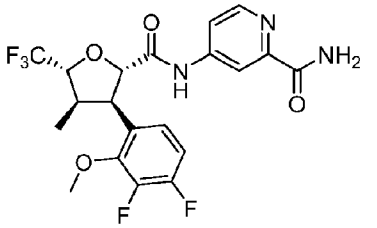
 4-((2*S*,3*S*,5*S*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
 (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	 (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
 (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	 (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă

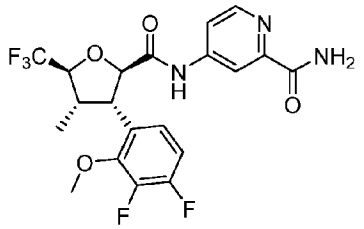
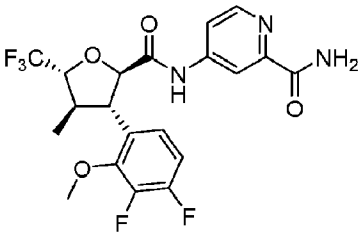
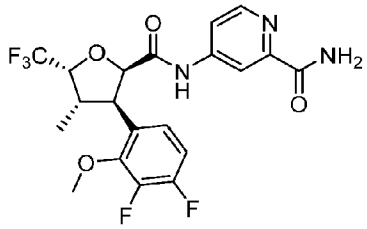
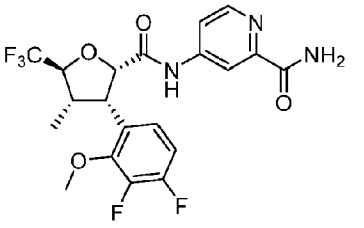
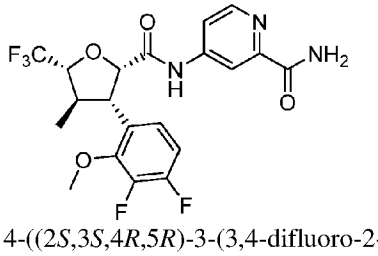
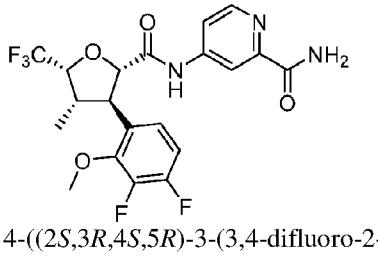
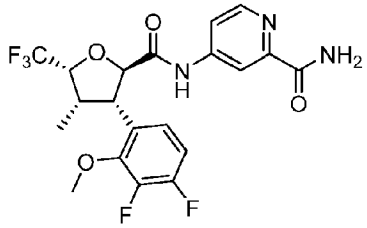
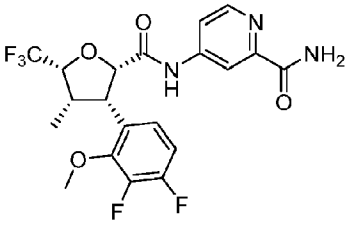
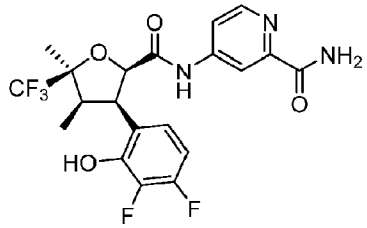
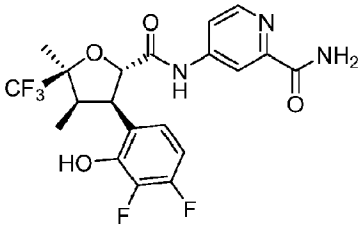
 (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	 (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
 (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	 (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
 (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	 (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
 (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	 (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă

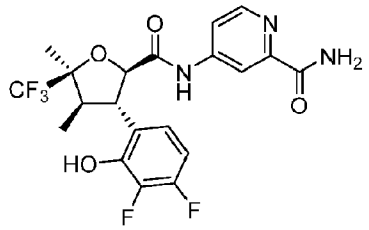
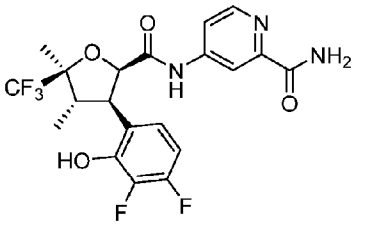
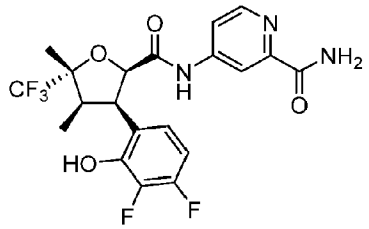
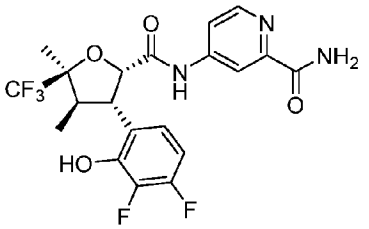
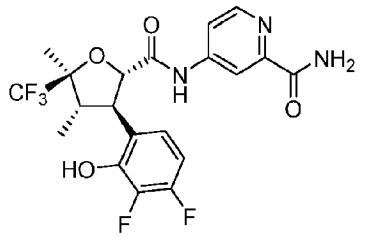
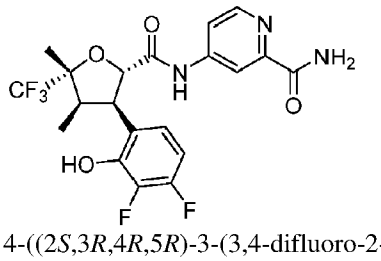
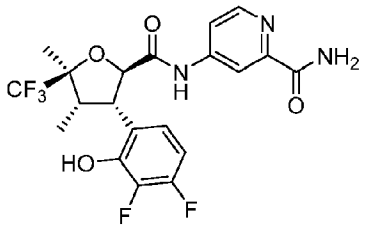
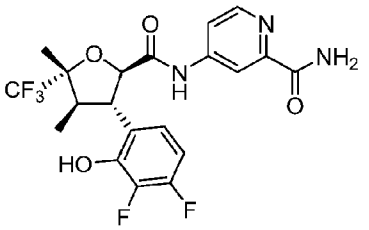
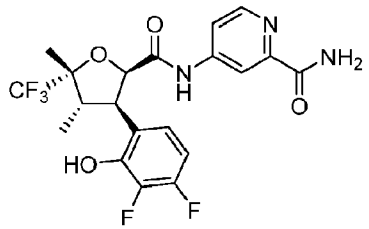
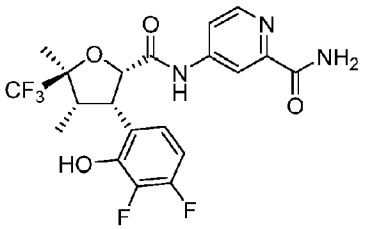
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

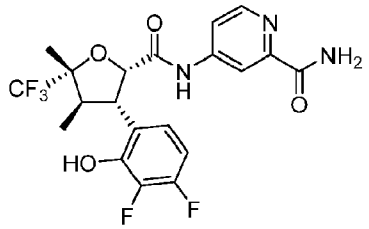
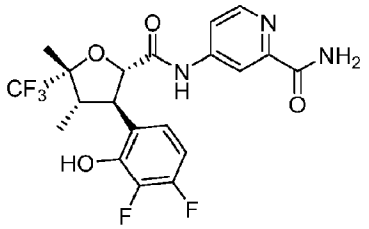
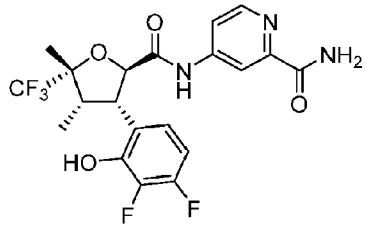
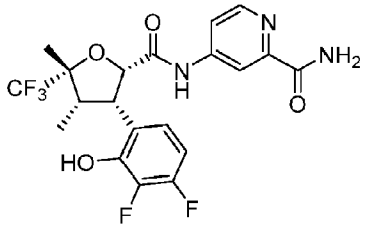
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

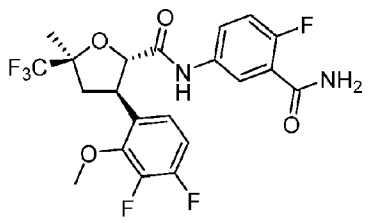
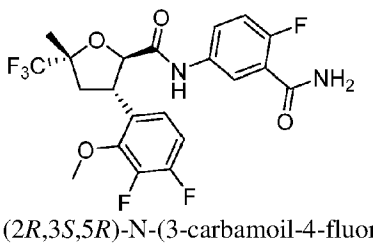
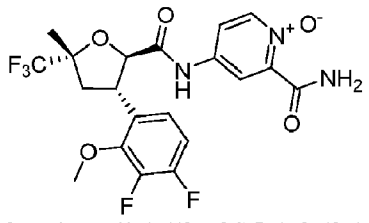
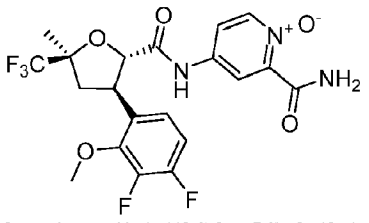
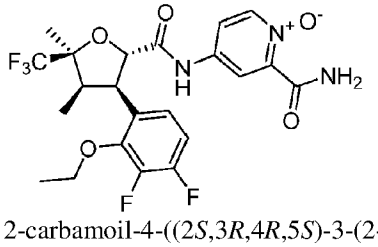
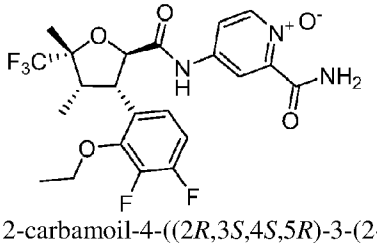
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

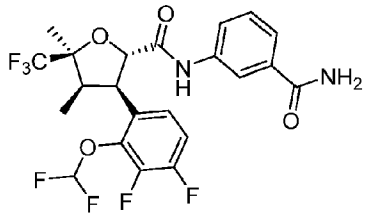
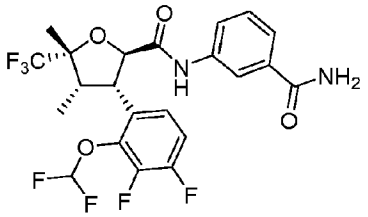
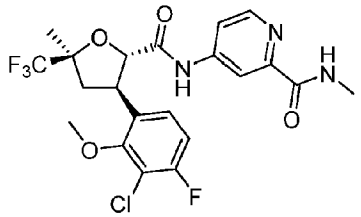
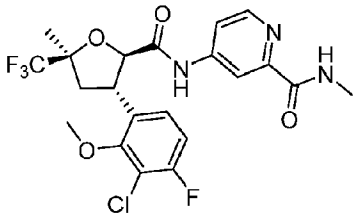
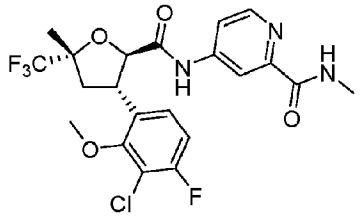
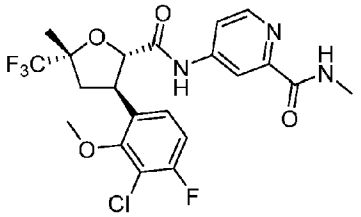
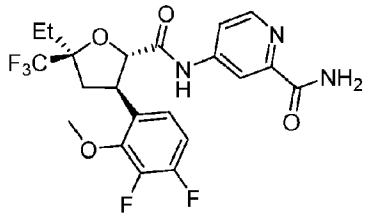
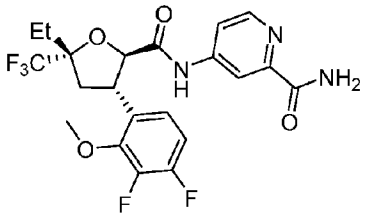
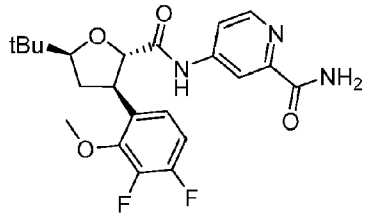
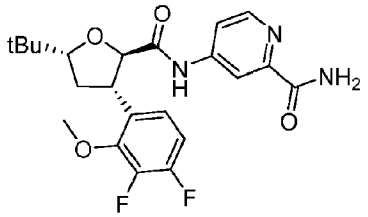
 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxipnenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

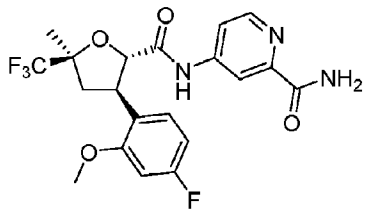
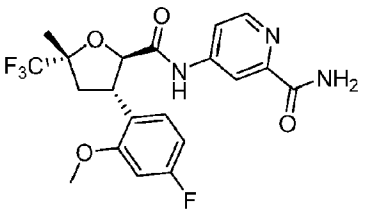
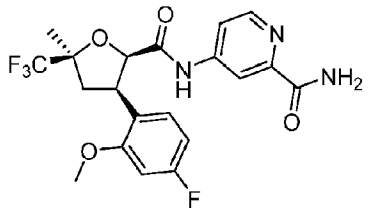
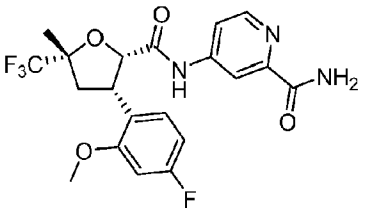
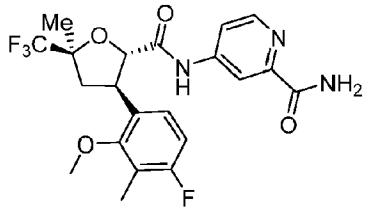
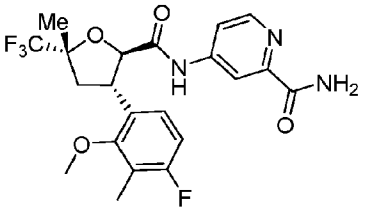
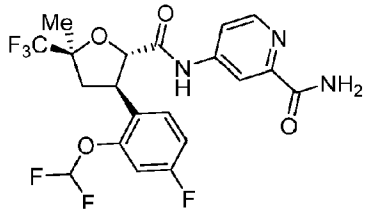
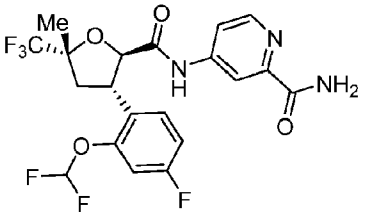
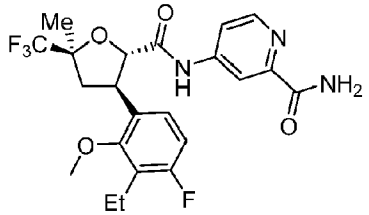
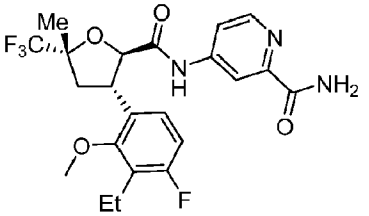
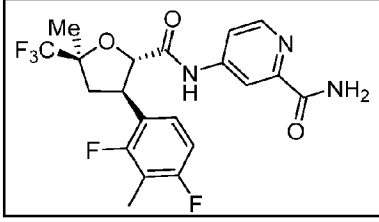
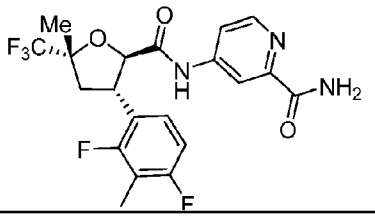
 4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

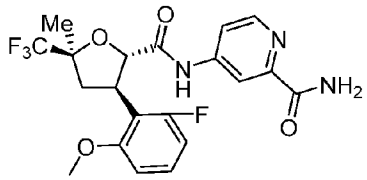
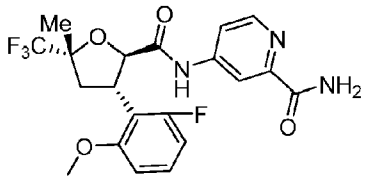
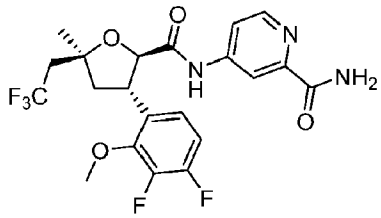
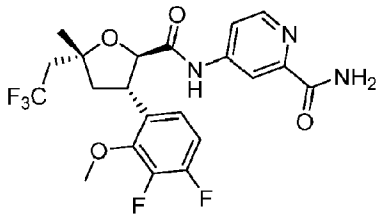
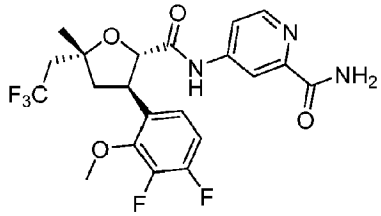
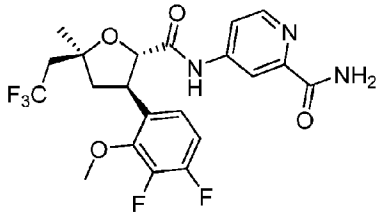
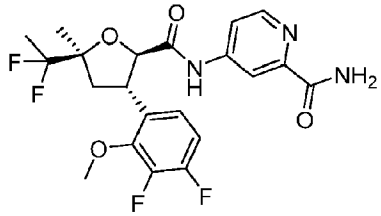
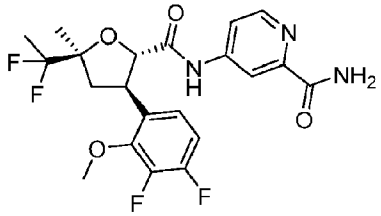
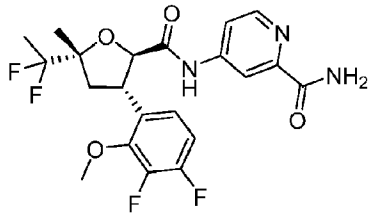
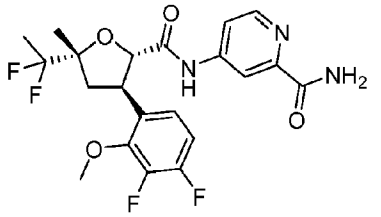
În unele realizări, invenţia se referă la un compus selectat dintre Tabelul B sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În alte realizări, invenţia se referă la un compus selectat dintre Tabelul B în formă non-sare.

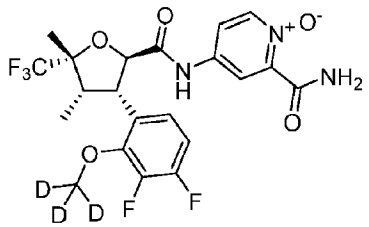
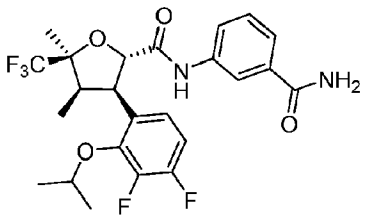
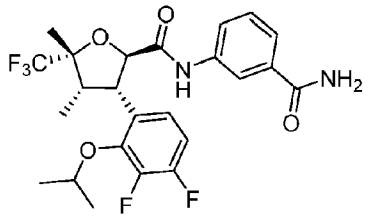
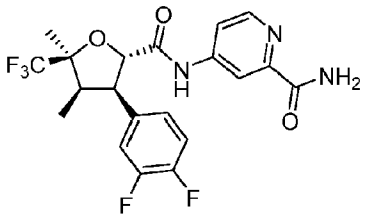
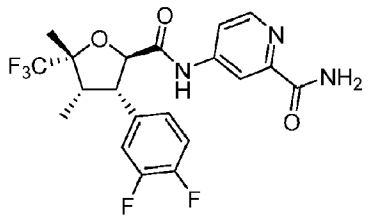
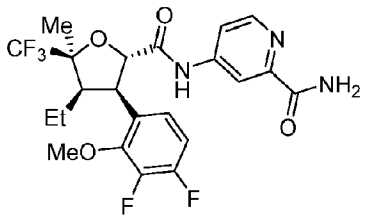
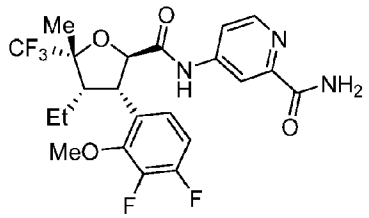
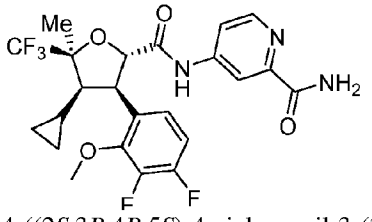
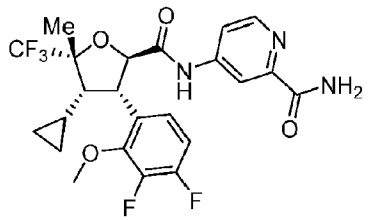
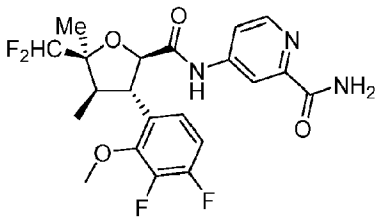
Tabelul B. Structuri şi Nume ale Compuşilor

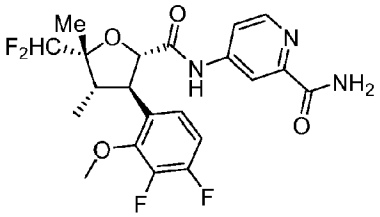
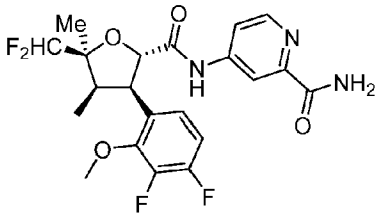
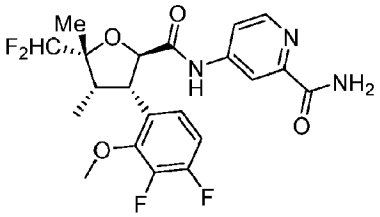
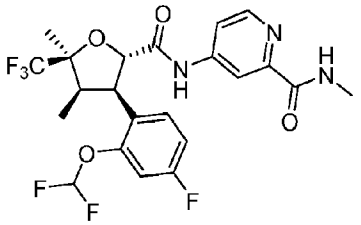
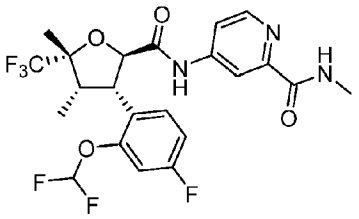
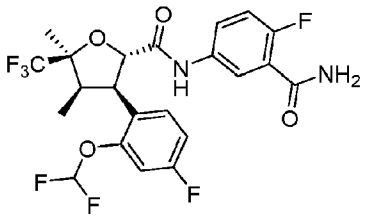
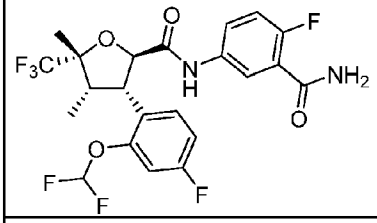
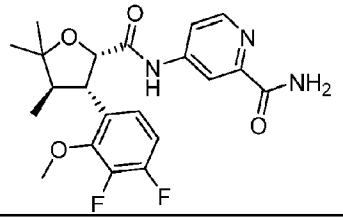
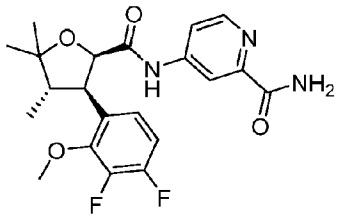
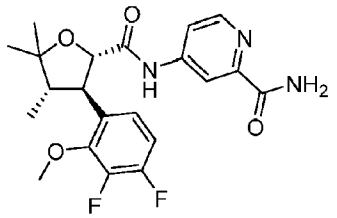
 (2*S*,3*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	 (2*R*,3*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid
 2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

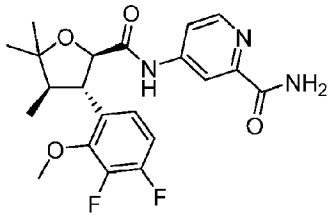
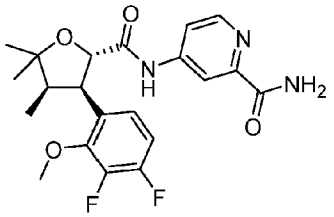
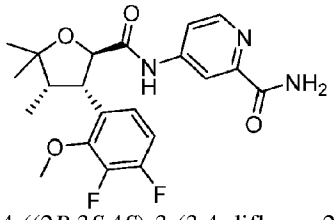
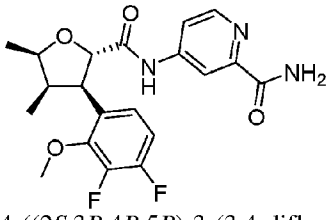
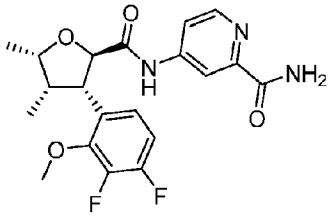
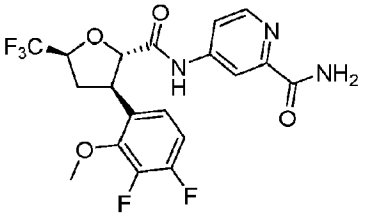
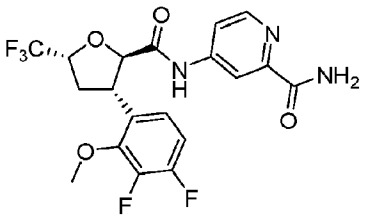
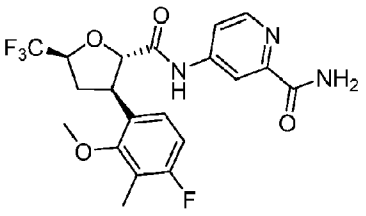
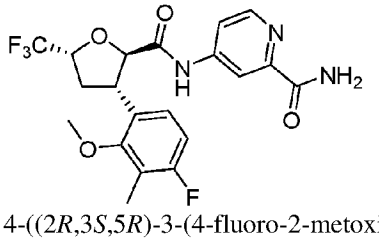
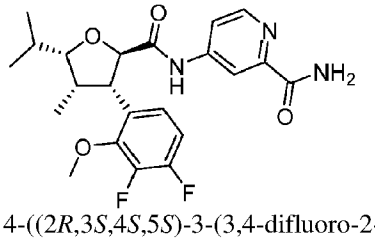
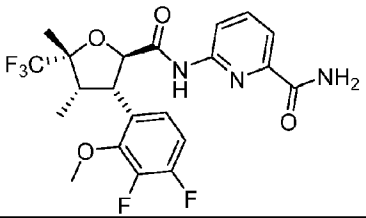
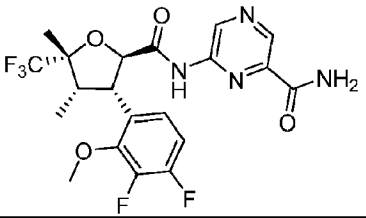
	
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoilfenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-
dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
	
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă	4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă
	
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă	4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă
	
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
	
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-5-(*terț*-butil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	4-((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(*terț*-butil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

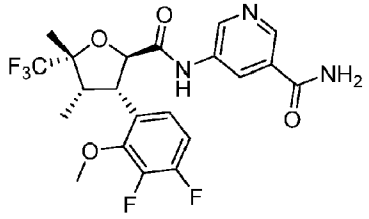
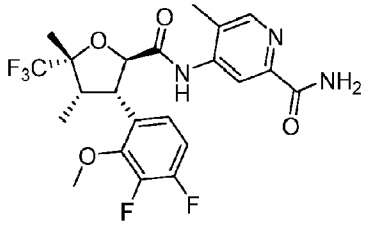
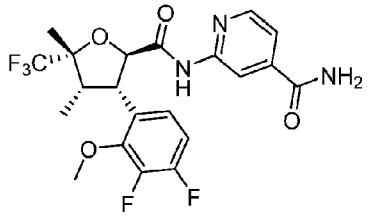
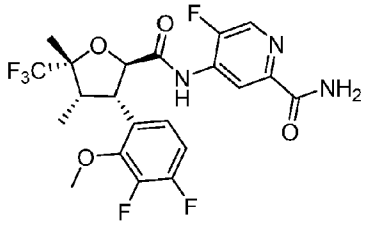
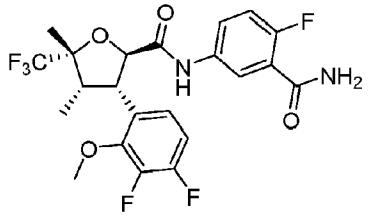
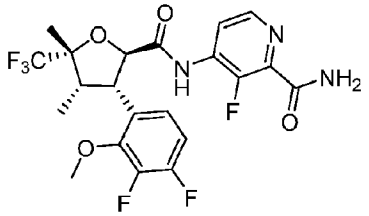
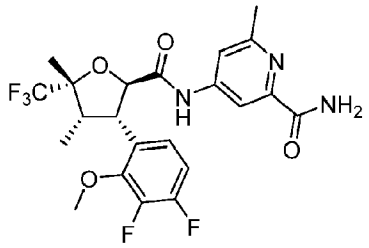
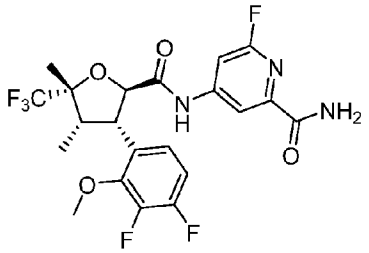
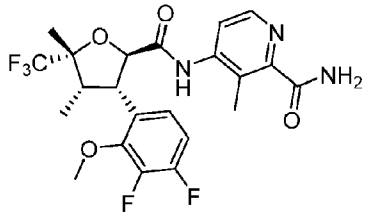
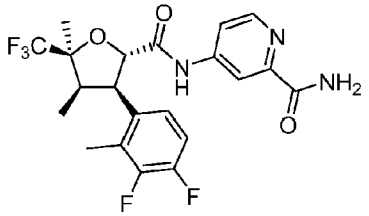
 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
	

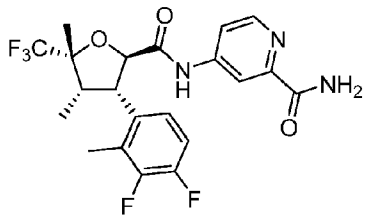
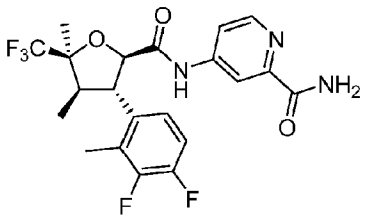
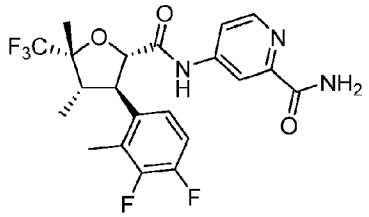
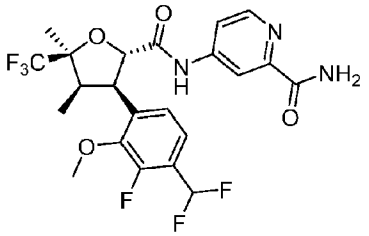
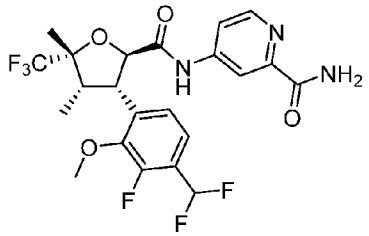
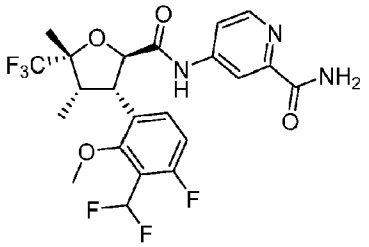
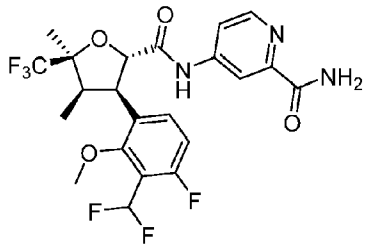
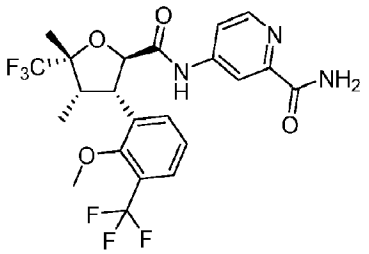
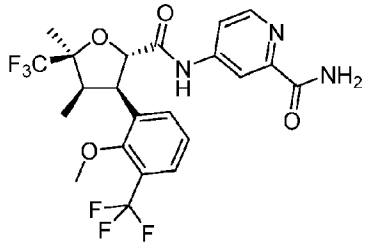
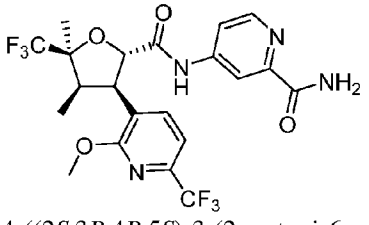
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carboxamido)-picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(1,1-difluoroetil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(1,1-difluoroetil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(1,1-difluoroetil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(1,1-difluoroetil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

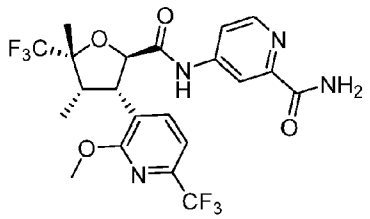
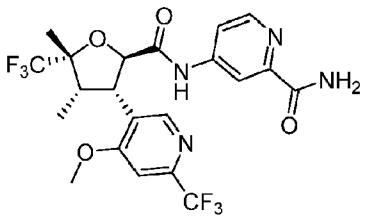
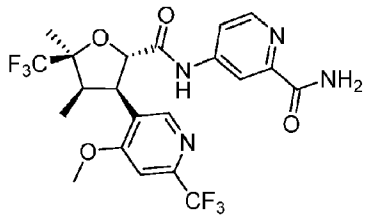
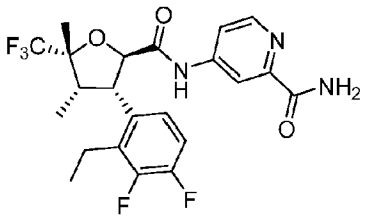
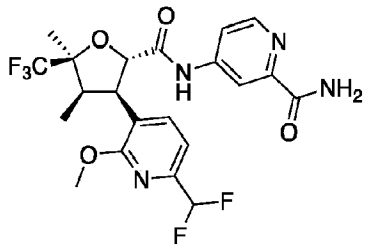
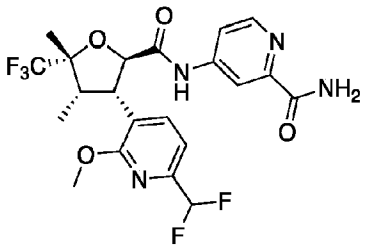
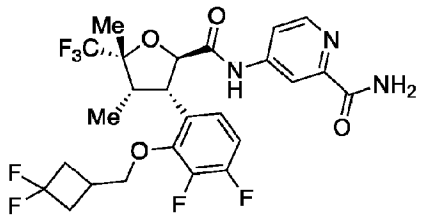
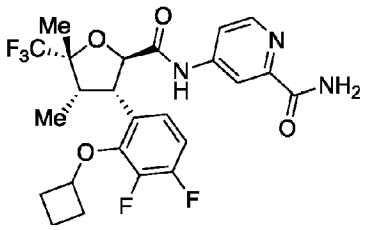
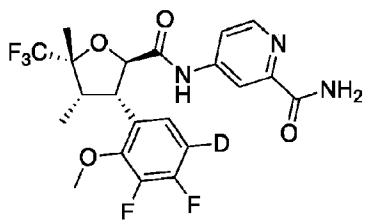
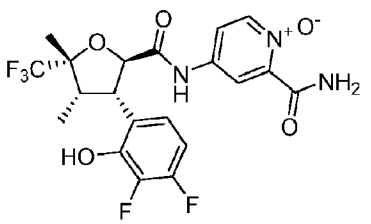
 2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid	 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoilfenil)-3-(3,4-difluoro-2-izopropoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoilfenil)-3-(3,4-difluoro-2-izopropoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

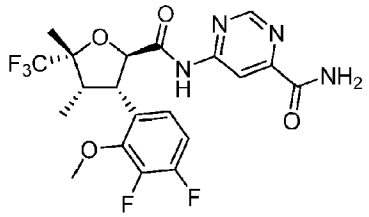
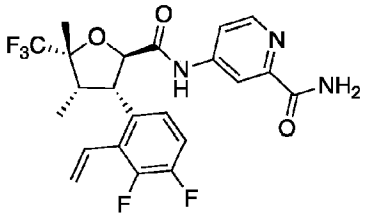
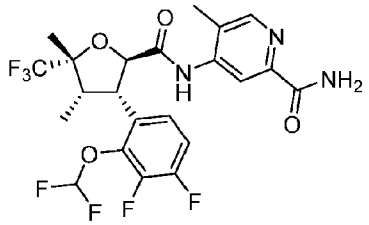
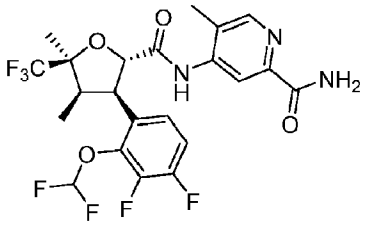
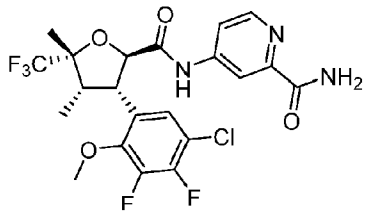
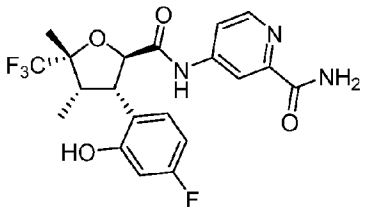
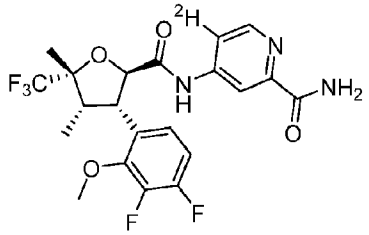
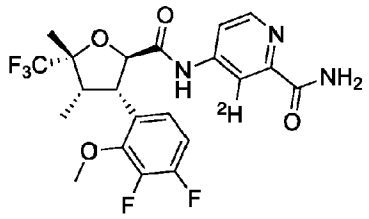
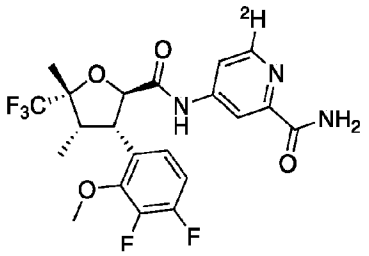
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă	 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	 4-((2*S*,3*S*,4*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*R*,4*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

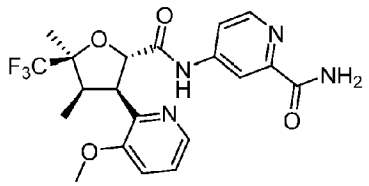
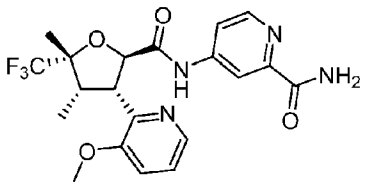
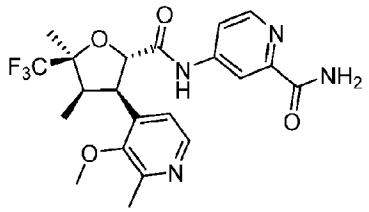
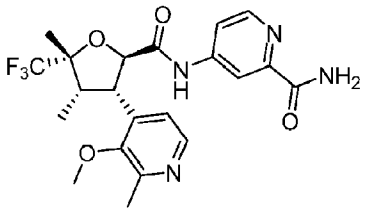
 4-((2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-izopropil-4-metiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
	

6-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	6-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)pirazin-2-carboxamidă
	
5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)nicotinamidă	4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-5-metilpicolinamidă
 2-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)izonicotinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-5-fluoropicolinamidă
 (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carboxamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-3-fluoropicolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-6-metilpicolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-6-fluoropicolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-3-metilpicolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etil-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(6-(difluorometil)-2-metoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(difluorometil)-2-metoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carboxamido)-picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-ciclobutoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil-5-*d*)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

 6-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)pirimidin-4-carboxamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-5-metilpicolinamidă	 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-5-metilpicolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă-5-*d*	
 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă-3-*d*	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă-6-*d*

 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-metoxipiridin-2-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-metoxipiridin-2-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă
 4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-metoxi-2-metilpiridin-4-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă	 4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-metoxi-2-metilpiridin-4-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

În unele realizări, invenţia se referă la un compus selectat dintre Tabelul C sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În alte realizări, invenţia se referă la un compus selectat dintre Tabelul C în formă non-sare.

Tabelul C. Nume Compus.

(2R,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(triflluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R,*3*R,*4*S,*5*S*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-mettioxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-mettioxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetliyl-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă

4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[5-*terț*-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*R*,3*R*,5*S*-4-[[5-*terţ*-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-*terţ*-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[5-*terţ*-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[5-*terţ*-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-*terţ*-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[5-*terţ*-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[5-*terţ*-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5,*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[5-(1,1-diflluoroetil)-3-(3,4-diflluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-diflluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-diflluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-diflluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,S*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3S,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă

6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă
5-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă

5-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
5-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
2-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă

2-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
2-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
6-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

5-deuterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
5-deuterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

3-deuterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
3-deuterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
6-deuterio-4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)
tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(tnrifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

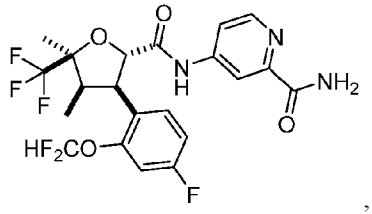
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,S*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2S,3R,4S,SR)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5- (trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5- (trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă
4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă

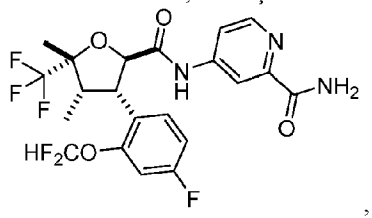
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează primul când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 6. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

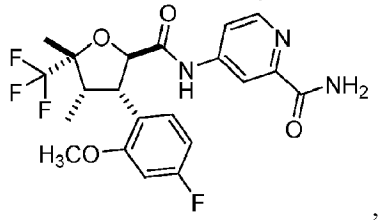
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 1, Etapa 6. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

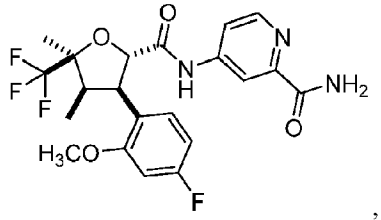
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează primul când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 1 (coloană Chiralpak AS-H). Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

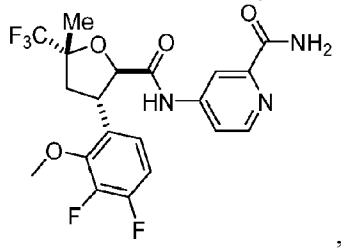
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 1 (coloană Chiralpak AS-H). Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula

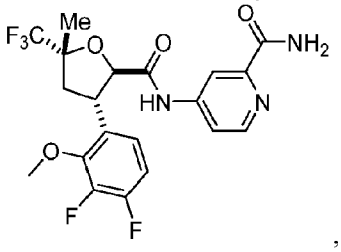


,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează primul când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a

descris în Exemplul 2, Etapa 10. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

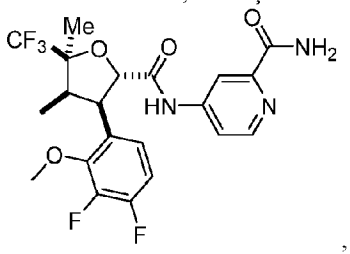
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 2, Etapa 10. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

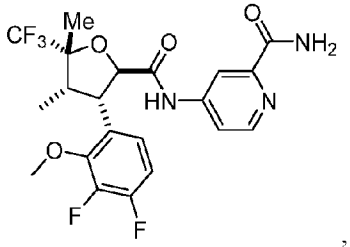
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează primul când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 3, Etapa 13. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

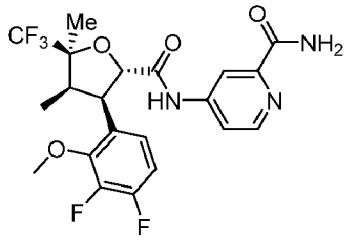
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 3, Etapa 13. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

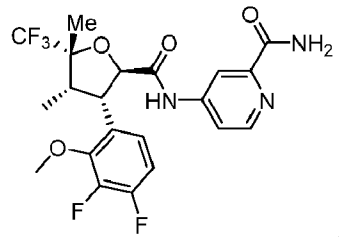
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

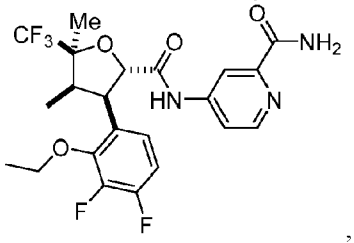
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

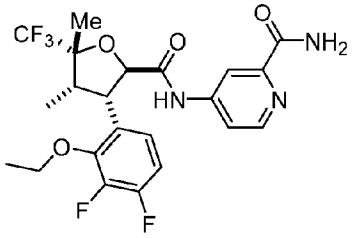
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează primul când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 3. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

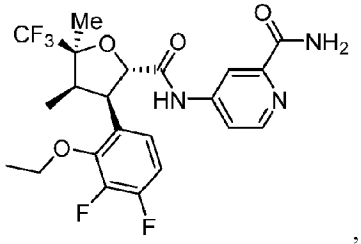
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 3. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

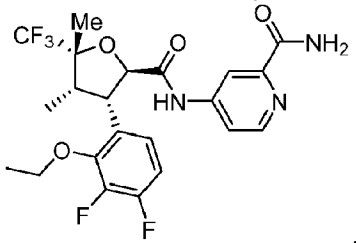
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

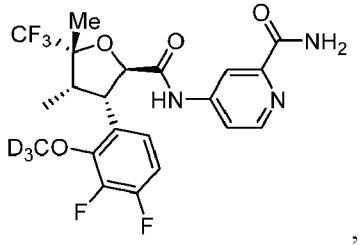
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

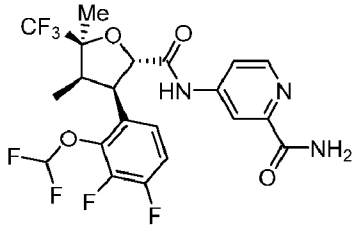
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

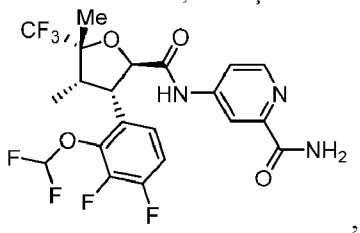
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

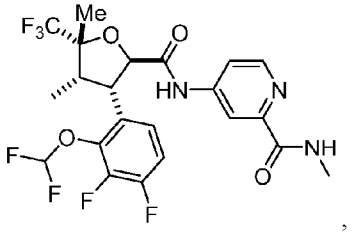
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

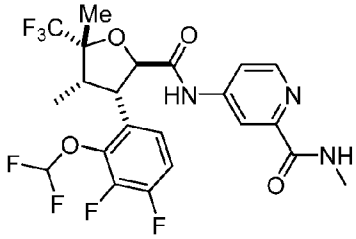
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează primul când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 1 (coloană Chiralpak AS-H). Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

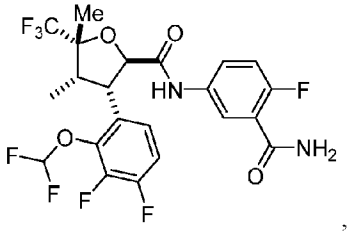
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

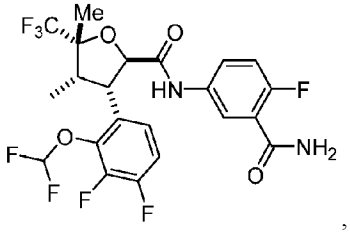
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 1 (coloană Chiralpak AS-H). Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



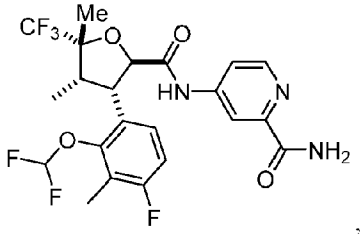
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează primul când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 4, Etapa 4. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



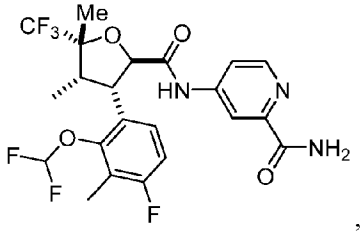
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 4, Etapa 4. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



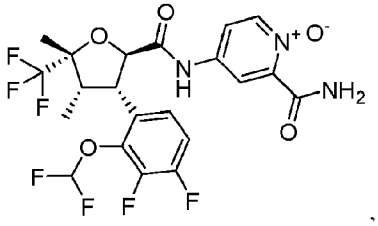
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează primul când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 4, Etapa 4 (coloană Chiralpak AS-H). Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



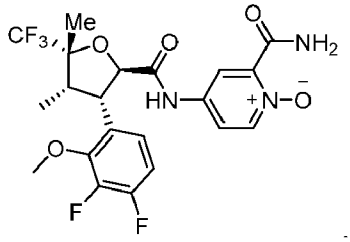
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 4, Etapa 4 (coloană Chiralpak AS-H). Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



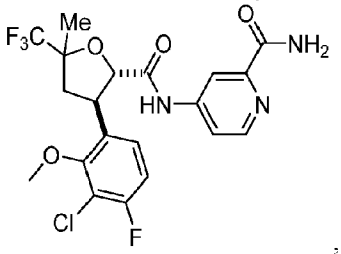
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



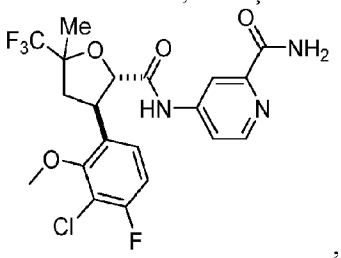
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



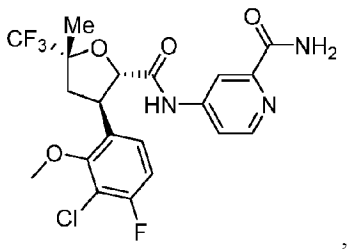
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează primul când un amestec de diastereomeri racemici (epimeric la poziţia a 5-a) este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 6, Etapa 7. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



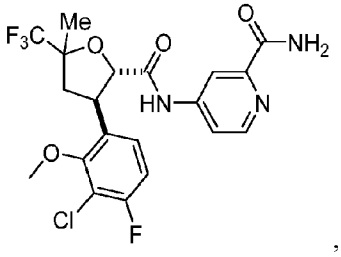
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec de diastereomeri racemici (epimeric la poziţia a 5-a) este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 6, Etapa 7. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



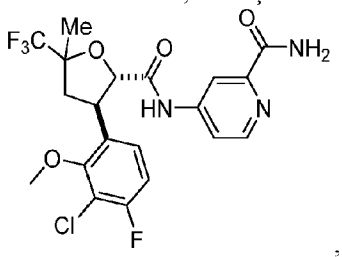
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al treilea când un amestec de diastereomeri racemici (epimeric la poziţia a 5-a) este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 6, Etapa 7. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

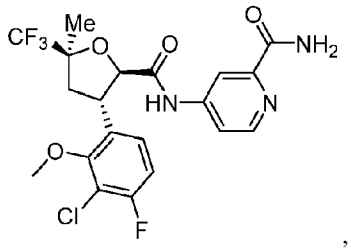
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al patrulea când un amestec de diastereomeri racemici (epimeric la poziţia a 5-a) este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 6, Etapa 7. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

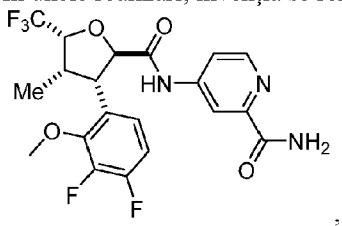
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

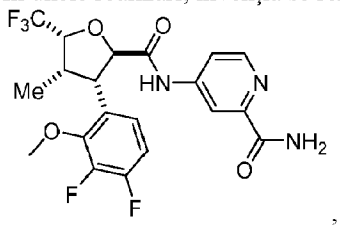
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează primul când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 7, Etapa 11. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

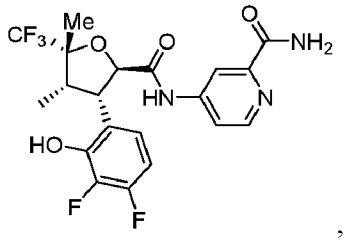
În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 7, Etapa 11. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

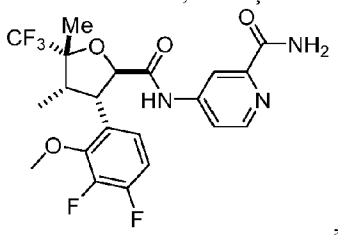
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Astfel de compus este considerat a fi un "compus al invenţiei", cum este utilizat acest termen aici.

Forme solide ale compuşilor invenţiei

Într-un alt aspect, invenţia se referă la un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în formă solidă. În unele realizări, compusul invenţiei, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, este în formă solidă cristalină.

Forme solide ale Compusului 7

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 3, Etapa 13, în care compusul este în formă solidă cristalină.

În unele realizări, forma solidă cristalină este Forma A.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 9,9, 13,9, 15,7, şi 19,0. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, sau cel puţin trei difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 9,9, 13,9, 15,7, şi 19,0. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3, şi 25,4. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, sau cel puţin şapte difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3, şi 25,4. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD substanţial similar cu Figura 1.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-o termogramă DSC având un debut al topirii la 186 °C cu un maxim la 187 °C.

În unele realizări, Forma A poate fi obţinută prin cristalizare din metanol la 60 °C.

În unele realizări, forma solidă cristalină este Forma B.

În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 12,8, 14,1, 15,2, 18,5, şi 20,3. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, sau cel puţin patru difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 12,8, 14,1, 15,2, 18,5, şi 20,3. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, şi 20,3. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, cel puţin opt, sau cel puţin nouă difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, şi 20,3. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,6, 9,2, 12,0, 12,8, 14,1, 15,1, 15,2, 16,2, 16,9, 17,6, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, 20,3, 21,7, 22,0, 22,2, 22,9, 23,6, 24,0, 24,2, 25,2, 26,9, 27,0, 27,4, 28,6, şi 28,9. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, cel puţin opt, cel puţin nouă, cel puţin zece, cel puţin unsprezece, cel puţin douăsprezece, cel puţin treisprezece, cel puţin paisprezece, cel puţin cincisprezece, cel puţin şaisprezece, cel puţin şaptesprezece, cel puţin optsprezece, cel puţin nouăsprezece, cel puţin două zeci, cel puţin două zeci şi una, cel puţin două zeci şi două, cel puţin două zeci şi trei, cel puţin două zeci şi patru, cel puţin două zeci şi cinci, cel puţin două zeci şi şase, sau cel puţin două zeci şi şapte difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,6, 9,2, 12,0, 12,8, 14,1, 15,1, 15,2, 16,2, 16,9, 17,6, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, 20,3,

21,7, 22,0, 22,2, 22,9, 23,6, 24,0, 24,2, 25,2, 26,9, 27,0, 27,4, 28,6, şi 28,9. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD substanţial similar cu Figura 4.

În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de 172,5, 172,1, 168,5, 168,3, 168,0, 151,5, 148,3, 147,8, 127,7, 122,7, 116,6, 115,1, 110,6, 86,5, 80,2, 63,2, 44,3, 23,0, şi 13,1 ppm. În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă substanţial similar cu Figura 5.

În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un spectru ^{19}F RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de -137,1 şi -152,8 ppm. În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un spectru ^{19}F RMN în stare solidă substanţial similar cu Figura 6.

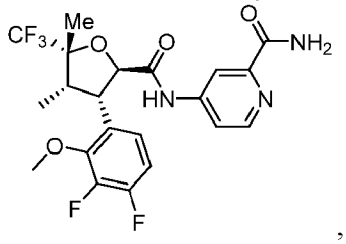
În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-o termogramă DSC având un debut al topirii la 182 °C cu un maxim la 183 °C.

În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un spectru IR având maxime la 3501, 3356, 1684, 1565, 1505, şi 1122 cm^{-1}. În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un spectru IR substanţial similar cu Figura 9.

În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un sistem cristalin ortorombic, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un grup spaţial $P2_12_12_1$, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-o celulă unitară, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal, cu următoarele dimensiuni: a=7,3929(2) Å; b=14,5827(4) Å; c=18,9312(6) Å; α=90°; β=90°; şi γ=90°.

În unele realizări, Forma B poate fi obţinută prin dizolvarea compusului în acetat de etil şi apoi cristalizarea compusului prin adăugare de n-heptan ca un antisolvent. În alte realizări, Forma B poate fi obţinută prin procedura descrisă în Exemplul 3.

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

în care compusul este în formă solidă cristalină.

În unele realizări, forma solidă cristalină este Forma A.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 9,9, 13,9, 15,7, şi 19,0. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, sau cel puţin trei difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 9,9, 13,9, 15,7, şi 19,0. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3, şi 25,4. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, sau cel puţin şapte difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3, şi 25,4. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD substanţial similar cu Figura 1.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-o termogramă DSC având un debut al topirii la 186 °C cu un maxim la 187 °C.

În unele realizări, Forma A poate fi obţinută prin cristalizare din metanol la 60 °C.

În unele realizări, forma solidă cristalină este Forma B.

În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 12,8, 14,1, 15,2, 18,5, şi 20,3. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, sau cel puţin patru difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 12,8, 14,1, 15,2, 18,5, şi 20,3. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, şi 20,3. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, cel puţin opt, sau cel puţin nouă difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, şi 20,3. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,6, 9,2, 12,0, 12,8, 14,1, 15,1, 15,2, 16,2, 16,9, 17,6, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, 20,3, 21,7, 22,0, 22,2, 22,9, 23,6, 24,0, 24,2, 25,2, 26,9, 27,0, 27,4, 28,6, şi 28,9. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel

puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, cel puţin opt, cel puţin nouă, cel puţin zece, cel puţin unsprezece, cel puţin douăsprezece, cel puţin treisprezece, cel puţin paisprezece, cel puţin cincisprezece, cel puţin şaisprezece, cel puţin şaptesprezece, cel puţin optsprezece, cel puţin nouăsprezece, cel puţin două zeci, cel puţin două zeci şi una, cel puţin două zeci şi două, cel puţin două zeci şi trei, cel puţin două zeci şi patru, cel puţin două zeci şi cinci, cel puţin două zeci şi şase, sau cel puţin două zeci şi şapte difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,6, 9,2, 12,0, 12,8, 14,1, 15,1, 15,2, 16,2, 16,9, 17,6, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, 20,3, 21,7, 22,0, 22,2, 22,9, 23,6, 24,0, 24,2, 25,2, 26,9, 27,0, 27,4, 28,6, şi 28,9. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD substanţial similar cu Figura 4.

În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de 172,5, 172,1, 168,5, 168,3, 168,0, 151,5, 148,3, 147,8, 127,7, 122,7, 116,6, 115,1, 110,6, 86,5, 80,2, 63,2, 44,3, 23,0, şi 13,1 ppm. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă substanţial similar cu Figura 5.

În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un spectru ^{19}F RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de -137,1 şi -152,8 ppm. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un spectru ^{19}F RMN în stare solidă substanţial similar cu Figura 6.

În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-o termogramă DSC având un debut al topirii la 182 °C cu un maxim la 183 °C.

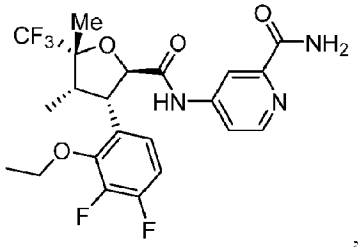
În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un spectru IR având maxime la 3501, 3356, 1684, 1565, 1505, şi 1122 cm^{-1}. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un spectru IR substanţial similar cu Figura 9.

În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un sistem cristalin ortorombic, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un grup spaţial $P2_12_12_1$, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-o celulă unitară, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal, cu următoarele dimensiuni: a=7,3929(2) Å; b=14,5827(4) Å; c=18,9312(6) Å; α=90°; β=90°; şi γ=90°.

În unele realizări, Forma B poate fi obţinută prin dizolvarea compusului în acetat de etil şi apoi cristalizarea compusului prin adăugare de n-heptan ca un antisolvent. În alte realizări, Forma B poate fi obţinută prin procedura descrisă în Exemplul 3.

Forme solide ale Compusului 9

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



în care compusul este în formă solidă cristalină.

În unele realizări, forma solidă cristalină este Forma A.

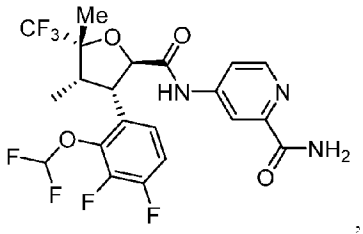
În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un sistem cristalin ortorombic, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un grup spaţial de I222, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-o celulă unitară, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal, cu următoarele dimensiuni: a=12,0172(5) Å; b=15,6682(6) Å; c=24,1406(11) Å; α=90°; β=90°; şi γ=90°.

În unele realizări, Forma A poate fi obţinută prin dizolvarea compusului într-o

soluţie 10/90 diclorometan/dicloroetan, urmată de difuzie de vapori de pentan. În unele realizări, Forma A poate fi obţinută prin procedura descrisă în Exemplul 3.

Forme solide ale Compusului 11

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



în care compusul este în formă solidă cristalină.

În unele realizări, forma solidă cristalină este Forma A.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 10,1, 13,7, 14,1, 16,3, şi 20,0. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, sau cel puţin patru difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 10,1, 13,7, 14,1, 16,3, şi 20,0. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 20,0, 20,4, 23,7, şi 24,8. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, cel puţin opt, sau cel puţin nouă difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 20,0, 20,4, 23,7, şi 24,8. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,1, 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 17,6, 18,5, 18,9, 20,0, 20,4, 21,5, 23,7, 24,8, 25,7, şi 26,1. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, cel puţin opt, cel puţin nouă, cel puţin zece, cel puţin unsprezece, cel puţin douăsprezece, cel puţin treisprezece, cel puţin paisprezece, cel puţin cincisprezece, sau cel puţin şaisprezece difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,1, 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 17,6, 18,5, 18,9, 20,0, 20,4, 21,5, 23,7, 24,8, 25,7, şi 26,1. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD substanţial similar cu Figura 12.

În unele realizări, Forma A poate fi obţinută prin suspendarea compusului în apă. În alte realizări, Forma A poate fi obţinută prin procedura descrisă în Exemplul 4.

În unele realizări, forma solidă cristalină este Forma B.

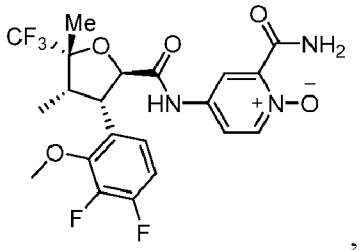
În unele realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 13,2, 16,1, 20,6, şi 21,3. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, sau cel puţin patru difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 13,2, 16,1, 20,6, şi 21,3. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 16,1, 16,3, 18,8, 20,6, şi 21,3. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, cel puţin opt, sau cel puţin nouă difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 16,1, 16,3, 18,8, 20,6, şi 21,3. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 15,6, 16,1, 16,3, 17,6, 18,0, 18,8, 19,4, 20,6, 21,3, 22,3, 23,3, 24,2, şi 27,4. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, cel puţin opt, cel puţin nouă, cel puţin zece, cel puţin unsprezece, cel puţin douăsprezece, cel puţin treisprezece, cel puţin paisprezece, cel puţin cincisprezece, cel puţin şaisprezece, sau cel puţin şaptesprezece difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 15,6, 16,1, 16,3, 17,6, 18,0, 18,8, 19,4, 20,6, 21,3, 22,3, 23,3, 24,2, şi 27,4. În alte realizări, Forma B este caracterizată printr-un tipar XRPD substanţial similar cu Figura 13.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un sistem cristalin monoclinic, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un grup spaţial $P2_1$, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-o celulă unitară, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal, cu următoarele dimensiuni: a=12,0863(2) Å; b=7,483 10(10) Å; c=23,9904(4) Å; α=90°; β=90,0130(10)°; şi γ=90°.

În unele realizări, Forma B poate fi obţinută prin recristalizare din acetonitril. În alte realizări, Forma B poate fi obţinută prin procedura descrisă în Exemplul 4.

Formă solidă a Compusului 19

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



în care compusul este în formă solidă cristalină.

În unele realizări, forma solidă cristalină este Forma A.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 13,7, 15,2, şi 18,2. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una sau cel puţin două difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 13,7, 15,2, şi 18,2. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 13,7, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8, şi 23,8. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, sau cel puţin cinci difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 13,7, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8, şi 23,8. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 13,7, 14,3, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8, 22,5, 23,8, şi 25,8. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, sau cel puţin opt difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 13,7, 14,3, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8, 22,5, 23,8, şi 25,8. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 13,7, 14,3, 15,2, 16,1, 18,2, 18,3, 19,1, 20,6, 20,8, 22,5, 23,8, 24,0, 25,8, 26,3, şi 26,6. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, cel puţin opt, cel puţin nouă, cel puţin zece, cel puţin unsprezece, cel puţin douăsprezece, cel puţin treisprezece, cel puţin paisprezece, sau cel puţin cincisprezece difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 13,7, 14,3, 15,2, 16,1, 18,2, 18,3, 19,1, 20,6, 20,8, 22,5, 23,8, 24,0, 25,8, 26,3, şi 26,6. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD substanţial similar cu Figura 15.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de 171,4, 141,6, 118,0, 112,2, 23,0, şi 11,6 ppm. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de 171,4, 164,2, 151,8, 149,5, 148,4, 146,6, 144,0, 141,6, 138,7, 126,2, 123,8, 118,0, 112,2, 86,4, 78,8, 63,3, 47,6, 43,8, 23,0, şi 11,6 ppm. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă substanţial similar cu Figura 16.

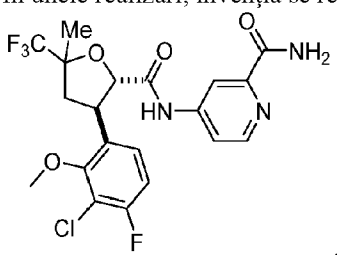
În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{19}F RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de -74,6, -141,5, şi -154,6 ppm. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{19}F RMN în stare solidă substanţial similar cu Figura 17.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un sistem cristalin monoclinic, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un grup spaţial $P2_1$, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-o celulă unitară, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal, cu următoarele dimensiuni: a=11,2266(3) Å; b=7,3948(2) Å; c=13,1432(4) Å; α=90°; β=100,3980(1)°; şi γ=90°.

În unele realizări, Forma A poate fi obţinută prin cel precipitare din metanol prin adăugarea de antisolvent heptan. În alte realizări, Forma A poate fi obţinută dintr-o suspensie de compus în etanol, acetonitril, şi apă prin liofilizare. În alte realizări, Forma A poate fi obţinută prin dizolvarea compusului în metanol şi permiţând difuzia lentă a antisolventului heptan. În alte realizări, Forma A poate fi obţinută prin procedura descrisă în Exemplul 5.

Formă solidă a Compusului 22

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



în care compusul are stereochimia absolută a celui de izomerului care eluează al treilea când un amestec de diastereomeri racemici (epimeric la poziţia a 5-a) este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 6, Etapa 7, în care compusul este în formă solidă cristalină.

În unele realizări, forma solidă cristalină este Forma A.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 9,2, 10,4, şi 15,7. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una sau cel puţin două difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 9,2, 10,4, şi 15,7. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7, şi 18,4. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, sau cel puţin cinci difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7, şi 18,4. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7, 18,4, 19,8, 21,7, şi 24,0. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, sau cel puţin opt difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7, 18,4, 19,8, 21,7, şi 24,0. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 13,8, 14,7, 15,7, 16,1, 18,4, 19,8, 21,7, 22,3, şi 24,0. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, cel puţin opt, cel puţin nouă, cel puţin zece, cel puţin unsprezece, sau cel puţin douăsprezece difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 13,8, 14,7, 15,7, 16,1, 18,4, 19,8, 21,7, 22,3, şi 24,0. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD substanţial similar cu Figura 19.

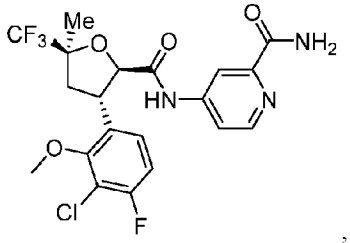
În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de 167,7, 126,0, 115,9, 43,5, şi 20,3 ppm. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de 172,6, 167,7, 158,7, 156,8, 151,8, 148,7, 128,6, 126,0, 115,9, 113,1, 112,3, 88,0, 85,5, 62,0, 60,5, 55,6, 43,5, 37,7, 29,6, 21,1, şi 20,3 ppm. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă substanţial similar cu Figura 20.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{19}F RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de -82,2, -83,1, -111,7, şi -114,4 ppm. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{19}F RMN în stare solidă substanţial similar cu Figura 21.

În unele realizări, Forma A poate fi obţinută prin evaporarea lentă a unei soluţii 1:1 2-metiltetrahidrofuran/heptan. În alte realizări, Forma A poate fi obţinută prin procedura descrisă în Exemplul 6.

Formă solidă a Compusului 23

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

în care compusul este în formă solidă cristalină.

În unele realizări, forma solidă cristalină este Forma A.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 17,2, 19,3, şi 22,3. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una sau cel puţin două difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 17,2, 19,3, şi 22,3. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3, şi 30,6. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, sau cel puţin cinci difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3, şi 30,6. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 12,2, 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3, 25,0, 25,1, şi 30,6. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, sau cel puţin opt difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 12,2, 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3, 25,0, 25,1, şi 30,6. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 11,3, 12,2, 13,2, 14,2, 15,2, 15,8, 16,6, 17,2, 19,3, 21,1, 22,3, 22,8, 23,7, 24,6, 25,0, 25,1, 25,9, 27,1,

27,9, 30,6, 34,4, şi 39,4. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, cel puţin opt, cel puţin nouă, cel puţin zece, cel puţin unsprezece, cel puţin douăsprezece, cel puţin treisprezece, cel puţin paisprezece, cel puţin cincisprezece, cel puţin şaisprezece, cel puţin şaptesprezece, cel puţin optsprezece, cel puţin nouăsprezece, cel puţin două zeci, sau cel puţin două zeci şi una difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 11,3, 12,2, 13,2, 14,2, 15,2, 15,8, 16,6, 17,2, 19,3, 21,1, 22,3, 22,8, 23,7, 24,6, 25,0, 25,1, 25,9, 27,1, 27,9, 30,6, 34,4, şi 39,4. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD substanţial similar cu Figura 22.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de 171,1, 149,3, 123,3, 41,6, şi 20,0 ppm. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de 171,1, 166,7, 156,8, 155,5, 151,9, 149,3, 147,3, 131,5, 123,3, 119,0, 114,2, 112,8, 86,0, 85,0, 61,7, 61,0, 44,4, 41,6, şi 20,0 ppm. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{13}C RMN în stare solidă substanţial similar cu Figura 23.

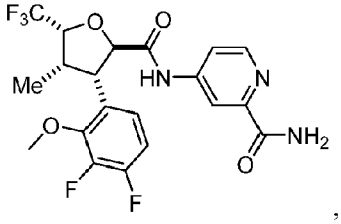
În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{19}F RMN în stare solidă având maxime la deplasări chimice de -78,2, -113,5, şi -115,1 ppm. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un spectru ^{19}F RMN în stare solidă substanţial similar cu Figura 24.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un sistem cristalin monoclinic, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un grup spaţial $P2_1$, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-o celulă unitară, după cum s-a determinat prin analiză cu raze X pe un singur cristal, cu următoarele dimensiuni: a=7,8661(3) Å; b=7,9167(3) Å; c=16,8777(7) Å; α=90°; β=98,487(2)°; şi γ=90°.

În unele realizări, Forma A poate fi obţinută prin evaporarea lentă a unei soluţii 1:1 2-metiltetrahidrofuran/heptan. În alte realizări, Forma A poate fi obţinută prin dizolvarea compusului în metanol şi permiţând difuzia lentă a vaporilor de heptan. În alte realizări, Forma A poate fi obţinută prin procedura descrisă în Exemplul 6.

Formă solidă a Compusului 25

În unele realizări, invenţia se referă la un compus cu formula



,

în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC cum s-a descris în Exemplul 7, Etapa 11, în care compusul este în formă solidă cristalină.

În unele realizări, forma solidă cristalină este Forma A.

În unele realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 7,9, şi 13,8. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una sau cel puţin două difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 7,9, şi 13,8. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, şi 27,4. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, sau cel puţin cinci difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, şi 27,4. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, 15,9, 16,3, 23,2, şi 27,4. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, sau cel puţin opt difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, 15,9, 16,3, 23,2, şi 27,4. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 3,2, 6,8, 7,9, 11,0, 11,8, 13,7, 13,8, 15,1, 15,9, 16,3, 17,5, 18,6, 19,0, 19,5, 21,6, 21,9, 23,2, 27,0, 27,4, 29,4, şi 30,3. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD având cel puţin una, cel puţin două, cel puţin trei, cel puţin patru, cel puţin cinci, cel puţin şase, cel puţin şapte, cel puţin opt, cel puţin nouă, cel puţin zece, cel puţin unsprezece, cel puţin douăsprezece, cel puţin treisprezece, cel puţin paisprezece, cel puţin cincisprezece, cel puţin şaisprezece, cel puţin şaptesprezece, cel puţin optsprezece, cel puţin nouăsprezece, sau cel puţin două zeci difracţii la unghiuri (grade 2 theta ± 0,2) de 3,2, 6,8, 7,9, 11,0, 11,8, 13,7, 13,8, 15,1,

15,9, 16,3, 17,5, 18,6, 19,0, 19,5, 21,6, 21,9, 23,2, 27,0, 27,4, 29,4, şi 30,3. În alte realizări, Forma A este caracterizată printr-un tipar XRPD substanţial similar cu Figura 26.

În unele realizări, Forma A poate fi obţinută prin evaporarea lentă a unei soluţii 1:1 2-metiltetrahidrofuran/heptan. În alte realizări, Forma A poate fi obţinută prin procedura descrisă în Exemplul 7.

Săruri, Compoziţii, Utilizări, Formulare, Administrare şi Agenţi Suplimentari

Săruri şi compoziţii acceptabile farmaceutic

Cum s-a discutat aici, invenţia furnizează compuşi, şi săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, care sunt inhibitori ai canalelor de sodiu dependente de tensiune, şi astfel prezenţii compuşi, şi sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, sunt utile pentru tratamentul bolilor, tulburări, şi condiţii incluzând, dar nu limitat la durere cronică, durere intestinală, durere neuropată, durere musculoscheletală, durere acută, durere inflamatorie, durere cauzată de cancer, durere idiopatică, durere postchirurgicală (de exemplu, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie sau durere cauzată de abdominoplastie), durere viscerală, scleroză multiplă, sindrom Charcot-Marie-Tooth, incontinenţă, tuse patologică, sau aritmie cardiacă. Corespunzător, într-un alt aspect al invenţiei, sunt furnizate compoziţii farmaceutice, în care aceste compoziţii cuprind un compus cum s-a descris aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi opţional cuprind un purtător, adjuvant sau vehicul acceptabil farmaceutic. În anumite realizări, aceste compoziţii cuprind opţional suplimentar unul sau mai mulţi agenţi terapeutici suplimentari. În unele realizări, agentul suplimentar terapeutic este un inhibitor al canalului de sodiu.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "sare acceptabilă farmaceutic" se referă la acele săruri care sunt, în domeniul raţionamentului medical, adecvate pentru utilizare în contact cu ţesuturile oamenilor şi animalelor inferioare fără toxicitate nepotrivită, iritare, răspuns alergic şi altele asemenea, şi sunt proporţionale cu un raport rezonabil beneficiu/risc. O "sare acceptabilă farmaceutic" a unui compus al acestei invenţii include orice sare netoxică care, după administrare la un primitor, este capabilă să furnizeze, fie direct fie indirect, un compus al acestei invenţii sau un metabolit sau reziduu al acestuia activ inhibitor. Sarea poate fi în formă pură, într-un amestec (de exemplu, soluţie, suspensie, sau coloid) cu una sau mai multe alte substanţe, sau în forma unui hidrat, solvat, sau co-cristal. Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "metabolit sau reziduu al acestuia inhibitor activ" înseamnă că un metabolit sau reziduu al acestuia este de asemenea un inhibitor al unui canal de sodiu dependent de tensiune.

Săruri acceptabile farmaceutic sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, S. M. Berge, et al. descriu săruri acceptabile farmaceutic în detaliu în J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Săruri acceptabile farmaceutic ale compusului acestei invenţii le includ pe acele derivate din acizi şi baze anorganice şi organice adecvate. Exemple de săruri de adiţie cu acid acceptabile farmaceutic, netoxice sunt săruri ale unei grupări amino formate cu acizi anorganici cum ar fi acid clorhidric, acid bromhidric, acid fosforic, acid sulfuric şi acid percloric sau cu acizi organici cum ar fi acid acetic, acid oxalic, acid maleic, acid tartric, acid citric, acid succinic sau acid malonic sau prin utilizarea altor metode utilizate în domeniu cum ar fi schimbare de ioni. Alte săruri acceptabile farmaceutic includ săruri adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butirat, camforat, camforsulfonat, citrat, ciclopentanpropionat, digluconat, dodecilsulfat, etansulfonat, formate, fumarat, glucoheptonat, glicerofosfat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, iodhidrat, 2-hidroxietansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauril sulfat, maleat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalinsulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfat, picrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, tiocianat, p-toluensulfonat, undecanoat, valerat, şi altele asemenea. Săruri derivate din baze adecvate includ săruri de metal alcalin, de metal alcalin pământos, de amoniu şi $N^+(C_{1-4}\ alchil)_4$. Săruri de metal alcalin sau alcalin pământos reprezentative includ săruri de sodiu, litiu, potasiu, calciu, magneziu, şi altele asemenea. Alte săruri acceptabile farmaceutic includ, când este adecvat, săruri netoxice de amoniu, amoniu cuaternar, şi cationi amină formate utilizând contraioni cum ar fi halogenură, hidroxid, carboxilat, sulfat, fosfat, nitrat, alchil inferior sulfonat şi aril sulfonat.

Cum s-a descris aici, compoziţiile acceptabile farmaceutic ale invenţiei cuprind suplimentar un purtător, adjuvant, sau vehicul acceptabil farmaceutic, care, aşa cum s-a utilizat în acest document, includ oricare şi toţi solvenţii, diluanţii, sau alte vehicule lichide, adjuvanţi de dispersie sau suspensie, agenţi tensioactivi, agenţi izotonici, agenţi de îngroşare sau de emulsionare, conservanţi, lianţi solizi, lubrifianţi şi alţii asemenea, după cum este adecvat pentru forma de dozare particulară dorită. Remington's Pharmaceutical Sciences, Ediţia a 16-a, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulgă diferiţi purtători utilizaţi în formularea de compoziţii acceptabile farmaceutic şi tehnici cunoscute pentru prepararea acestora. Cu excepţia cazului în care orice mediu purtător convenţional este incompatibil cu compuşii invenţiei, cum ar fi prin producerea oricăror efecte biologice indezirabile sau interacţionează în alt fel într-o manieră dăunătoare cu orice alt component (alte componente) din compoziţia acceptabilă farmaceutic, utilizarea sa este avută în vedere pentru a fi în domeniul acestei invenţii. Unele exemple de

materiale care pot servi ca purtători acceptabili farmaceutic includ, dar nu sunt limitate la, schimbătoare de ioni, alumină, stearat de aluminiu, lecitină, proteine din ser, cum ar fi albumină din ser uman, substanţe tampon cum ar fi fosfaţi, glicină, acid sorbic, sau sorbat de potasiu, amestecuri de gliceride parţiale de acizi graşi vegetali saturaţi, apă, săruri sau electroliţi, cum ar fi protamină sulfat, fosfat disodic acid, fosfat de potasiu acid, clorură de sodiu, săruri de zinc, silice coloidală, trisilicat de magneziu, polivinil pirolidonă, poliacrilaţi, ceruri, polimeri bloc polietilenă-polioxipropilenă, grăsime de lână, zaharuri cum ar fi lactoză, glucoză şi zaharoză; amidonuri cum ar fi amidon din porumb şi amidon din cartofi; celuloză şi derivaţii săi cum ar fi carboximetil celuloză de sodiu, etil celuloză şi acetat de celuloză; tragacanth pulbere; malţ; gelatină; talc; excipienţi cum ar fi unt de cacao şi ceruri pentru supozitoare; uleiuri cum ar fi ulei de arahide, ulei din seminţe de bumbac; ulei de şofrănel; ulei de susan; ulei de măsline; ulei de porumb şi ulei de soia; glicoli; astfel de esteri de propilen glicol sau polietilen glicol; cum ar fi oleat de etil şi laurat de etil; agar; agenţi de tamponare cum ar fi hidroxid de magneziu şi hidroxid de aluminiu; acid alginic; apă apirogenă; soluţie salină izotonică; Soluţie Ringer; alcool etilic, şi soluţii tampon cu fosfat, precum şi alţi lubrifianţi netoxici compatibili cum ar fi lauril sulfat de sodiu şi stearat de magneziu, precum şi agenţi de colorare, agenţi de eliberare, agenţi de acoperire, de îndulcire, de aromatizare şi agenţi de parfumare, conservanţi şi antioxidanţi pot fi de asemenea prezenţi în compoziţie, în conformitate cu judecata celui care face formularea.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează o compoziţie farmaceutică cuprinzând un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi un purtător acceptabil farmaceutic.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează o compoziţie farmaceutică cuprinzând o cantitate eficientă terapeutic de un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, şi unul sau mai mulţi purtători sau vehicule acceptabile farmaceutic.

Utilizări ale compuşilor şi sărurilor acceptabile farmaceutic şi compoziţiilor

Referirile la metodele de tratament prin metode de terapie în următoarele paragrafe din această descriere trebuie să fie interpretate ca referiri la compuşi, compoziţii farmaceutice şi medicamente din prezenta invenţie pentru utilizare în acele metode.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de inhibare a unui canal de sodiu dependent de tensiune la un subiect cuprinzând administrarea către subiect a unui compus al invenţiei sau unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia. Într-un alt aspect, canalul de sodiu dependent de tensiune este $Na_V1.8$.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere cronică, durere intestinală, durere neuropată, durere musculoscheletală, durere acută, durere inflamatorie, durere cauzată de cancer, durere idiopatică, durere postchirurgicală (de exemplu, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie sau durere cauzată de abdominoplastie), durere viscerală, scleroză multiplă, sindrom Charcot-Marie-Tooth, incontinenţă, tuse patologică, sau aritmie cardiacă cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere cronică, durere intestinală, durere neuropată, durere musculoscheletală, durere acută, durere inflamatorie, durere cauzată de cancer, durere idiopatică, durere postchirurgicală, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie, scleroză multiplă, sindrom Charcot-Marie-Tooth, incontinenţă, sau aritmie cardiacă cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere intestinală, în care durerea intestinală cuprinde durere de la boală inflamatorie intestinală, durere de la boală Crohn saudurere de la cistită interstiţială în care respectiva metodă cuprinde administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere neuropată cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia. În unele aspecte, durerea neuropată cuprinde nevralgie post-herpetică, neuropatie cu fibre mici sau neuropatie cu fibre mici idiopatică. Aşa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea "neuropatie cu fibre mici idiopatică" va fi înţeleasă că include orice neuropatie cu fibre mici. În unele aspecte, durerea neuropată cuprinde neuropatie diabetică.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere neuropată, în care durerea neuropată cuprinde nevralgie post-herpetică, nevralgie diabetică, neuropatie senzorială dureroasă asociată cu HIV, nevralgie de trigemen, sindrom al gurii arse, durere post-

amputaţie, durere fantomă, neurom dureros; neurom traumatic; neurom Morton; leziune cu captare a nervilor, stenoză spinală, sindrom de tunel carpian, durere radiculară, durere sciatică; leziune cu avulsie a nervilor, leziune cu avulsie a plexului brahial; sindrom de durere regională complex, nevralgie indusă de terapie medicamentoasă, nevralgie indusă de chimioterapie pentru cancer, nevralgie indusă de terapie anti-retrovirală; durere post leziune la măduva spinării, neuropatie cu fibre mici, neuropatie cu fibre mici idiopatică, neuropatie senzorială idiopatică sau cefalalgie autonomă de trigemen în care respectiva metodă cuprinde administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere musculoscheletală cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia. În unele aspecte, durerea musculoscheletală cuprinde durere de la osteoartrită.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere musculoscheletală, în care durerea musculo-scheletală cuprinde durere de la osteoartrită, durere de spate, durere la frig, durere de la arsură sau durere dentală în care respectiva metodă cuprinde administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere inflamatorie, în care durerea inflamatorie cuprinde durere de la artrită reumatoidă sau vulvodinie în care respectiva metodă cuprinde administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere inflamatorie, în care durerea inflamatorie cuprinde durere de la artrită reumatoidă în care respectiva metodă cuprinde administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere idiopatică, în care durerea idiopatică cuprinde durere de fibromialgie în care respectiva metodă cuprinde administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu tuse patologică în care respectiva metodă cuprinde administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere acută cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia. În unele aspecte, durerea acută cuprinde durere post-operatorie acută.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere postchirurgicală (de exemplu, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie sau durere cauzată de abdomino-plastie) cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere cauzată de bunionectomie cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere cauzată de herniorafie cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere cauzată de abdominoplastie cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere viscerală cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia. În unele aspecte, durerea viscerală cuprinde durere viscerală de la abdominoplastie.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect care are o boală neurodegenerativă cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia. În unele aspecte, boala neuro-degenerativă cuprinde scleroză multiplă. În unele aspecte, boala neurodegenerativă cuprinde sindrom Pitt Hopkins (PTHS).

În încă un alt aspect, invenţia furnizează o metodă în care subiectul este tratat cu unul sau mai mulţi agenţi terapeutici suplimentari administraţi concomitent cu, înainte de, sau ulterior tratamentului cu o cantitate eficientă de compus, sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică. În unele realizări, agentul suplimentar terapeutic este un inhibitor al canalului de sodiu.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de inhibare a unui canal de sodiu dependent de tensiune într-o mostră biologică cuprinzând punerea în contact a mostrei biologice cu o cantitate eficientă dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia. Într-un alt aspect, canalul de sodiu dependent de tensiune este $Na_V1.8$.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere acută, durere cronică, durere neuropată, durere inflamatorie, artrită, migrenă, dureri de cap cluster, nevralgie de trigemen, nevralgie herpetică, nevralgie generală, epilepsie, tulburări de epilepsie, tulburări neurodege-nerative, tulburări psihiatrice, anxietate, depresie, tulburare bipolară, miotonie, aritmie, tulburări de mişcare, tulburări neuroendocrine, ataxie, scleroză multiplă, sindrom de colon iritabil, incontinenţă, tuse patologică, durere viscerală, durere de la osteoartrită, nevralgie postherpetică, neuropatie diabetică, durere radiculară, sciatică, durere de spate, durere de cap, durere de gât, durere severă, durere netratabilă, durere nociceptivă, durere chinuitoare, durere postchirurgicală (de exemplu, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie sau durere cauzată de abdominoplastie), durere cauzată de cancer, accident vascular cerebral, ischemie cerebrală, leziune traumatică a creierului, scleroză laterală amiotrofică, angină indusă de stres, angină indusă de exerciţiu, palpitaţii, hipertensiune, sau motilitate gastrointestinală anormală, cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere femurală cauzată de cancer; durere a osului non-malignă cronică; artrită reumatoidă; osteoartrită; stenoză spinală; durere lombară neuropatică; sindrom de durere miofascială; fibromialgie; durere a articulaţiei tempo-romandibulare; durere viscerală cronică, durere abdominală; durere pancreatică; durere IBS; durere de cap cronică şi acută; migrenă; durere de cap de la tensiune; dureri de cap cluster; durere neuropată cronică şi acută, nevralgie post-herpetică; neuropatie diabetică; neuropatie asociată cu HIV; nevralgie de trigemen; neuropatie Charcot-Marie-Tooth; neuropatie senzorială ereditară; leziune de nerv periferic; neuroame dureroase; descărcări ectopice proximale şi distale; radiculopatie; durere neuropată indusă de chimioterapie; durere neuropată indusă de radioterapie; durere post-mastectomie; durere centrală; durere de la leziune a măduvei spinării; durere post-accident vascular cerebral; durere talamică; sindrom de durere regională complex; durere fantomă; durere netratabilă; durere acută, durere post-operatorie acută; durere acută musculoscheletală; durere de articulaţie; durere lombară mecanică; durere de gât; tendonită; durere de la leziune; durere de la exerciţiu; durere acută viscerală; pielonefrită; apendicită; colecistită; obstrucţie intestinală; hernii; durere de piept, durere cardiacă; durere de pelvis, durere de colică renală, durere obstetrică acută, durere la travaliu; durere la secţiune cezariană; durere acută inflamatorie, durere de la arsură, durere de la traumă; durere intermitentă acută, endometrioză; durere de herpes zoster acută; siclemie; pancreatită acută; durere chinuitoare; durere orofacială; durere de la sinuzită; durere dentală; durere de la scleroză multiplă (MS); durere în depresie; durere de la lepră; durere de la boală Behcet; neurolipomatoză; durere flebitică; durere în Guillain-Barre; picioare dureroase şi degete mişcătoare; sindrom Haglund; durere de eritromelalgie; durere în boală Fabry; boală la vezică şi urogenitală; incontinenţă urinară, tuse patologică; vezică hiperactivă; sindrom de vezică dureroasă; cistită interstiţială (IC); prostatită; sindrom de durere regională complex (CRPS), tip I, sindrom de durere regională complex (CRPS) tip II; durere larg răspândită, durere extremă paroxismală, prurit, tinitus, sau durere indusă de angină, cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia.

Compuşi, Săruri acceptabile farmaceutic, şi Compoziţii pentru utilizare

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare ca medicament.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de inhibare a unui canal de sodiu dependent de tensiune la un subiect. Într-un alt aspect, canalul de sodiu dependent de tensiune este $Na_V1.8$.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere cronică, durere intestinală, durere neuropată, durere musculoscheletală, durere acută, durere inflamatorie, durere cauzată de cancer, durere idiopatică, durere postchirurgicală (de exemplu, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie sau durere cauzată de

abdominoplastie), durere viscerală, scleroză multiplă, sindrom Charcot-Marie-Tooth, incontinenţă, tuse patologică, sau aritmie cardiacă.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere cronică, durere intestinală, durere neuropată, durere musculoscheletală, durere acută, durere inflamatorie, durere cauzată de cancer, durere idiopatică, durere postchirurgicală, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie, scleroză multiplă, sindrom Charcot-Marie-Tooth, incontinenţă, sau aritmie cardiacă.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere intestinală, în care durerea intestinală cuprinde boală inflamatorie intestinală durere, durere de la boală Crohn sau durere de la cistită interstiţială.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere neuropată. În unele aspecte, durerea neuropată cuprinde nevralgie post-herpetică, neuropatie cu fibre mici sau neuropatie cu fibre mici idiopatică. Aşa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea "neuropatie cu fibre mici idiopatică" va fi înţeleasă că include orice neuropatie cu fibre mici. În unele aspecte, durerea neuropată cuprinde neuropatie diabetică.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere neuropată, în care durerea neuropată cuprinde nevralgie post-herpetică, nevralgie diabetică, neuropatie senzorială dureroasă asociată cu HIV, nevralgie de trigemen, sindrom al gurii arse, durere post-amputaţie, durere fantomă, neurom dureros; neurom traumatic; neurom Morton; leziune cu captare a nervilor, stenoză spinală, sindrom de tunel carpian, durere radiculară, durere sciatică; leziune cu avulsie a nervilor, leziune cu avulsie a plexului brahial; sindrom de durere regională complex, nevralgie indusă de terapie medicamentoasă, nevralgie indusă de chimioterapie pentru cancer, nevralgie indusă de terapie anti-retrovirală; durere post leziune la măduva spinării, neuropatie cu fibre mici, neuropatie cu fibre mici idiopatică, neuropatie senzorială idiopatică sau cefalalgie autonomă de trigemen.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere musculoscheletală. În unele aspecte, durerea musculoscheletală cuprinde durere de la osteoartrită.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere musculoscheletală, în care durerea musculoscheletală cuprinde durere de la osteoartrită, durere de spate, durere la frig, durere de la arsură sau durere dentală.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere inflamatorie, în care durerea inflamatorie cuprinde durere de la artrită reumatoidă sau vulvodinie.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere inflamatorie, în care durerea inflamatorie cuprinde durere de la artrită reumatoidă.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere idiopatică, în care durerea idiopatică cuprinde durere de fibromialgie.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu tuse patologică.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere acută. În unele aspecte, durerea acută cuprinde durere post-operatorie acută.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere postchirurgicală (de exemplu, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie sau durere cauzată de abdominoplastie).

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere cauzată de bunionectomie.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere cauzată de herniorafie.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere cauzată de abdominoplastie.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere viscerală. În unele aspecte, durerea viscerală cuprinde durere viscerală de la abdominoplastie.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect care are o boală neurodegenerativă. În unele aspecte, boala neurodegenerativă cuprinde scleroză multiplă. În unele aspecte, boala neurodegenerativă cuprinde sindrom Pitt Hopkins (PTHS).

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă în care subiectul este tratat cu unul sau mai mulţi agenţi terapeutici suplimentari administraţi concomitent cu, înainte de, sau după tratament cu o cantitate eficientă de compus, sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică. În unele realizări, agentul suplimentar terapeutic este un inhibitor al canalului de sodiu.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de inhibare a unui canal de sodiu dependent de tensiune într-o mostră biologică cuprinzând punerea în contact a mostrei biologice cu o cantitate eficientă dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziţie farmaceutică a acestuia. Într-un alt aspect, canalul de sodiu dependent de tensiune este $Na_V1.8$.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere acută, durere cronică, durere neuropată, durere inflamatorie, artrită, migrenă, dureri de cap cluster, nevralgie de trigemen, nevralgie herpetică, nevralgie generală, epilepsie, tulburări de epilepsie, tulburări neurodegenerative, tulburări psihiatrice, anxietate, depresie, tulburare bipolară, miotonie, aritmie, tulburări de mişcare, tulburări neuroendocrine, ataxie, scleroză multiplă, sindrom de colon iritabil, incontinenţă, tuse patologică, durere viscerală, durere de la osteoartrită, nevralgie postherpetică, neuropatie diabetică, durere radiculară, sciatică, durere de spate, durere de cap, durere de gât, durere severă, durere netratabilă, durere nociceptivă, durere chinuitoare, durere postchirurgicală (de exemplu, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie sau durere cauzată de abdominoplastie), durere cauzată de cancer, accident vascular cerebral, ischemie cerebrală, leziune traumatică a creierului, scleroză laterală amiotrofică, angină indusă de stres, angină indusă de exerciţiu, palpitaţii, hipertensiune, sau motilitate gastro-intestinală anormală.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere femurală cauzată de cancer; durere a osului non-malignă cronică; artrită reumatoidă; osteoartrită; stenoză spinală; durere lombară neuropatică; sindrom de durere miofascială; fibromialgie; durere a articulaţiei temporomandibulare; durere viscerală cronică, durere abdominală; durere pancreatică; durere IBS; durere de cap cronică şi acută; migrenă; durere de cap de la tensiune; dureri de cap cluster; durere neuropată cronică şi acută, nevralgie post-herpetică; neuropatie diabetică; neuropatie asociată cu HIV; nevralgie de trigemen; neuropatie Charcot-Marie-Tooth; neuropatie senzorială ereditară; leziune de nerv periferic; neuroame dureroase; descărcări ectopice proximale şi distale; radiculopatie; durere neuropată indusă de chimioterapie; durere neuropată indusă de radioterapie; durere post-mastectomie; durere centrală; durere de la leziune a măduvei spinării; durere post-accident vascular cerebral; durere talamică; sindrom de durere regională complex; durere fantomă; durere netratabilă; durere acută, durere post-operatorie acută; durere acută musculoscheletală; durere de articulaţie; durere lombară mecanică; durere de gât; tendonită; durere de la leziune; durere de la exerciţiu; durere acută viscerală; pielonefrită; apendicită; colecistită; obstrucţie intestinală; hernii; durere de piept, durere cardiacă; durere de pelvis, durere de colică renală, durere obstetrică acută, durere la travaliu; durere la secţiune cezariană; durere acută inflamatorie, durere de la arsură, durere de la traumă; durere intermitentă acută, endometrioză; durere de herpes zoster acută; siclemie; pancreatită acută; durere chinuitoare; durere orofacială; durere de la sinuzită;

durere dentală; durere de la scleroză multiplă (MS); durere în depresie; durere de la lepră; durere de la boală Behcet; neurolipomatoză; durere flebitică; durere în Guillain-Barre; picioare dureroase şi degete mişcătoare; sindrom Haglund; durere de eritromelalgie; durere în boală Fabry; boală la vezică şi urogenitală; incontinenţă urinară, tuse patologică; vezică hiperactivă; sindrom de vezică dureroasă; cistită interstiţială (IC); prostatită; sindrom de durere regională complex (CRPS), tip I, sindrom de durere regională complex (CRPS) tip II; durere larg răspândită, durere extremă paroxismală, prurit, tinitus, sau durere indusă de angină.

Fabricarea de Medicamente

Într-un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru fabricarea unui medicament.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în inhibarea unui canal de sodiu dependent de tensiune. Într-un alt aspect, canalul de sodiu dependent de tensiune este $Na_V1.8$.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere cronică, durere intestinală, durere neuropată, durere musculoscheletală, durere acută, durere inflamatorie, durere cauzată de cancer, durere idiopatică, durere postchirurgicală (de exemplu, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie sau durere cauzată de abdominoplastie), durere viscerală, scleroză multiplă, sindrom Charcot-Marie-Tooth, incontinenţă, tuse patologică, sau aritmie cardiacă.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere cronică, durere intestinală, durere neuropată, durere musculoscheletală, durere acută, durere inflamatorie, durere cauzată de cancer, durere idiopatică, durere postchirurgicală, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie, scleroză multiplă, sindrom Charcot-Marie-Tooth, incontinenţă, sau aritmie cardiacă.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea compusului, sării acceptabile farmaceutic, sau compoziţiei farmaceutice descrise aici pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere intestinală, în care durerea intestinală cuprinde boală inflamatorie intestinală durere, durere de la boală Crohn sau durere de la cistită interstiţială.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau o compoziţie farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere neuropată. În unele aspecte, durerea neuropată cuprinde nevralgie post-herpetică, neuropatie cu fibre mici sau neuropatie cu fibre mici idiopatică. În unele aspecte, durerea neuropată cuprinde neuropatie diabetică.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere neuropată, în care durerea neuropată cuprinde nevralgie post-herpetică, nevralgie diabetică, neuropatie senzorială dureroasă asociată cu HIV, nevralgie de trigemen, sindrom al gurii arse, durere post-amputaţie, durere fantomă, neurom dureros; neurom traumatic; neurom Morton; leziune cu captare a nervilor, stenoză spinală, sindrom de tunel carpian, durere radiculară, durere sciatică; leziune cu avulsie a nervilor, leziune cu avulsie a plexului brahial; sindrom de durere regională complex, nevralgie indusă de terapie medicamentoasă, nevralgie indusă de chimioterapie pentru cancer, nevralgie indusă de terapie anti-retroviral; durere post leziune la măduva spinării, neuropatie cu fibre mici, neuropatie cu fibre mici idiopatică, neuropatie senzorială idiopatică sau neuropatie autonomă de trigemen.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere musculoscheletală. În unele aspecte durerea musculoscheletală cuprinde durere de la osteoartrită.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere musculoscheletală, în care durerea musculoscheletală cuprinde durere de la osteoartrită, durere de spate, durere la frig, durere de la arsură sau durere dentală.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament

pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere inflamatorie, în care durerea inflamatorie cuprinde durere de la artrită reumatoidă sau vulvodinie.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere inflamatorie, în care durerea inflamatorie cuprinde durere de la artrită reumatoidă.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere idiopatică, în care durerea idiopatică cuprinde durere de fibromialgie.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu tuse patologică.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere acută. În unele aspecte, durerea acută cuprinde durere post-operatorie acută.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere postchirurgicală (de exemplu, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie sau durere cauzată de abdominoplastie).

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere cauzată de bunionectomie.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere cauzată de herniorafie.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere cauzată de abdominoplastie.

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect cu durere viscerală. În unele aspecte, durerea viscerală cuprinde durere viscerală de la abdominoplastie.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează un compus al invenţiei, sau o sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică a acestuia, pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii la un subiect care are o boală neurodegenerativă. În unele aspecte, boala neurodegenerativă cuprinde scleroză multiplă. În unele aspecte, boala neurodegenerativă cuprinde sindrom Pitt Hopkins (PTHS).

În încă un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în combinaţie cu unul sau mai mulţi agenţi terapeutici suplimentari administraţi concomitent cu, înainte de, sau după tratament cu compusul sau compoziţia farmaceutică. În unele realizări, agentul suplimentar terapeutic este un inhibitor al canalului de sodiu.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii durerii acute, durerii cronice, durerii neuropate, durerii inflamatorii, artritei, migrenei, durerii de cap cluster, nevralgiei de trigemen, nevralgiei herpetice, nevralgiei generale, epilepsiei, tulburării de epilepsie, tulburării neurodegenerative, tulburării psihiatrice, anxietăţii, depresiei, tulburării bipolare, miotoniei, aritmiei, tulburării de mişcare, tulburării neuroendocrine, ataxiei, sclerozei multiple, sindromului de colon iritabil, incontinenţei, tusei patologice, durerii viscerale, durerii de la osteoartrită, nevralgiei postherpetice, neuropatiei diabetice, durerii radiculare, sciaticii, durerii de spate, durerii de cap, durerii de gât, durerii severă, durerii netratabile, durerii nociceptive, durerii chinuitoare, durerii postchirurgicale (de exemplu, durere cauzată de bunionectomie, durere cauzată de herniorafie sau durere cauzată de abdominoplastie), durerii cauzate de cancer, accidentului vascular cerebral, ischemiei cerebrale, leziunii traumatice a creierului, sclerozei laterale amiotrofice, anginei induse de stres, anginei induse de exerciţiu, palpitaţii, hipertensiunii, sau motilităţii gastro-intestinale anormale.

Într-un alt aspect, invenţia furnizează utilizarea unui compus al invenţiei, unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau unei compoziţii farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament

pentru utilizare în tratarea sau atenuarea severităţii durerii femurale cauzată de cancer; durerii osului non-maligne cronice; artritei reumatoide; osteoartritei; stenozei spinale; durerii lombare neuropatice; sindromului de durere miofascială; fibromialgiei; durerii articulaţiei temporo-mandibulare; durerii viscerale cronice, durerii abdominale; durerii pancreatice; durerii IBS; durerii de cap cronice şi acute; migrenei; durerii de cap de la tensiune; durerii de cap cluster; durerii neuropate cronice şi acute, nevralgiei post-herpetice; neuropatiei diabetice; neuropatiei asociate cu HIV; nevralgiei de trigemen; neuropatiei Charcot-Marie-Tooth; neuropatiei senzoriale ereditare; leziunii de nerv periferic; neuroamelor dureroase; descărcărilor ectopice proximale şi distale; radiculopatiei; durerii neuropate induse de chimioterapie; durerii neuropate induse de radioterapie; durerii post-mastectomie; durerii centrale; durerii de la leziune a măduvei spinării; durerii post-accident vascular cerebral; durerii talamice; sindromului de durere regională complex; durerii fantomă; durerii netratabile; durerii acute, durerii post-operatorii acute; durerii acute musculoscheletale; durerii de articulaţie; durerii lombare mecanice; durerii de gât; tendonitei; durerii de la leziune; durerii de la exerciţiu; durerii acute viscerale; pielonefritei; apendicitei; colecistitei; obstrucţiei intestinale; herniilor; durerii de piept, durerii cardiace; durerii de pelvis, durerii de colică renală, durerii obstetrice acute, durerii la travaliu; durerii de la secţiune cezariană; durerii acute inflamatorii, durerii de la arsură, durerii de la traumă, durerii intermitente acute, endometriozei; durerii de herpes zoster acută; siclemiei; pancreatitei acute; durerii chinuitoare; durerii orofaciale; durerii de la sinuzită; durerii dentale; durerii de la scleroză multiplă (MS); durerii în depresie; durerii de la lepră; durerii de la boală Behcet; neurolipomatozei; durerii flebitice; durerii în Guillain-Barre; picioarelor dureroase şi degetelor mişcătoare; sindromului Haglund; durerii de eritromelalgie; durerii în boală Fabry; bolii la vezică şi urogenitale; incontinenţei urinare; tusei patologice; vezicii hiperactive; sindromului de vezică dureroasă; cistitei interstiţiale (IC); prostatitei; sindromului de durere regională complex (CRPS) tip I; sindromului de durere regională complex (CRPS) tip II; durerii larg răspândite, durerii extreme paroxismale, pruritului, tinitusului, sau durerii induse de angină.

Administrarea Sărurilor acceptabile farmaceutic şi compoziţiilor.

În anumite realizări ale invenţiei o "cantitate eficientă" dintr-un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau o compoziţie farmaceutică a acestuia este acea cantitate eficientă pentru tratarea sau atenuarea severităţii uneia sau mai multora dintre condiţiile enumerate mai sus.

Compuşii, sărurile, şi compoziţiile, în conformitate cu metoda invenţiei, pot fi administrate utilizând orice cantitate şi orice cale de administrare eficientă pentru tratarea sau atenuarea severităţii uneia sau mai multor boli dureroase sau nedureroase enumerate aici. Cantitatea exactă necesară va varia de la subiect la subiect, depinzând de specie, vârstă, şi condiţia generală a subiectului, severitatea afecţiunii, agentul particular, modul său de administrare, şi altele asemenea. Compuşii, sărurile, şi compoziţiile invenţiei sunt preferabil formulate în formă unitară de dozare pentru uşurinţă administrării şi uniformitatea dozajului. Expresia "formă unitară de dozare" aşa cum s-a utilizat în acest document se referă la o unitate discretă fizic de agent adecvat pentru subiectul care trebuie tratat. Se va înţelege, totuşi, că utilizarea totală zilnică a compuşilor, sărurilor, şi compoziţiilor invenţiei vor fi decise de medicul curant în domeniul raţionamentului medical. Nivelul dozei eficiente specifice pentru orice subiect sau organism particular va depinde de o varietate de factori incluzând tulburarea care este tratată şi severitatea tulburării; activitatea compusului specific sau sării utilizate; compoziţia specifică utilizată; vârsta, greutatea corporală, sănătatea generală, sexul şi dieta subiectului; momentul administrării, calea de administrare, şi rata de excreţie a compusului specific sau sării utilizate; durata tratamentului; medicamente utilizate în combinaţie sau coincidental cu compusul specific sau sarea utilizate, şi factori asemănători bine cunoscuţi în domeniul medical. Termenul "subiect" sau "pacient", aşa cum s-a utilizat în acest document, înseamnă un animal, preferabil un mamifer, şi cel mai preferabil un om.

Compoziţiile acceptabile farmaceutic acestei invenţii pot fi administrate la oameni şi alte animale oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, topic (ca pulberi, unguente, sau picături), bucal, ca un spray oral sau nazal, sau altele asemenea, depinzând de severitatea afecţiunii care este tratată. În anumite realizări, compusul, sărurile, şi compoziţiile invenţiei pot fi administrate oral sau parenteral la niveluri ale dozajului de aproximativ 0,001 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg, sau aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 50 mg/kg, din greutatea corporală a subiectului per zi, de una sau mai multe ori pe zi, eficient pentru a obţine efectul terapeutic dorit.

Forme lichide de dozare pentru administrare orală includ, dar nu sunt limitate la, emulsii, microemulsii, soluţii, suspensii, siropuri şi elixire acceptabile farmaceutic. În plus faţă de compusul activ sau sarea, formele lichide de dozare pot conţine diluanţi inerţi utilizaţi în mod obişnuit în domeniu cum ar fi, de exemplu, apă sau alţi solvenţi, agenţi de solubilizare şi emulgatori cum ar fi alcool etilic, alcool izopropilic, carbonat de etil, acetat de etil, alcool benzilic, benzoat de benzil, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, dimetilformamidă, uleiuri (în particular, uleiuri din seminţe de bumbac, arahide, porumb, germeni, măsline, ricin, şi de susan), glicerol, alcool tetrahidro-furfurilic, polietilen glicoli şi esteri de sorbitan cu

acid gras, şi amestecuri ale acestora. În afară de aceşti diluanţi inerţi, compoziţiile orale pot include de asemenea adjuvanţi cum ar fi agenţi de umectare, de emulsionare şi agenţi de punere în suspensie, de îndulcire, de aromatizare, şi agenţi de parfumare.

Preparări injectabile, de exemplu, suspensii sterile injectabile apoase sau oleaginoase pot fi formulate în conformitate cu cunoştinţele din domeniu utilizând agenţi de dispersare sau agenţi de umectare şi agenţi de punere în suspensie adecvaţi. Prepararea injectabilă sterilă poate fi de asemenea o soluţie, suspensie sau emulsie injectabilă sterilă într-un diluant sau solvent parenteral netoxic acceptabil, de exemplu, ca soluţie în 1,3-butanediol. Dintre vehicule şi solvenţi acceptabili care pot fi utilizaţi sunt apă, soluţie Ringer, soluţie U.S.P. şi soluţie de clorură de sodiu izotonică. În plus, uleiuri nevolatile sterile sunt în mod convenţional utilizate ca solvent sau mediu de suspensie. Pentru acest scop orice ulei nevolatil insipid poate fi utilizat, incluzând mono- sau digliceride sintetice. În plus, acizi graşi cum ar fi acid oleic sunt utilizaţi în prepararea injectabilelor.

Formulările injectabile pot fi sterilizate, de exemplu, prin filtrare printr-un filtru care reţine bacteriile, sau prin încorporarea de agenţi de sterilizare în forma de compoziţii sterile solide care pot fi dizolvate sau dispersate în apă sterilă sau alt mediu injectabil steril înainte de utilizare.

Pentru a prelungi efectul compuşilor invenţiei, este adesea dezirabil să se încetinească absorbţia compuşilor din injecţie subcutanată sau intramusculară. Aceasta se poate realiza prin utilizarea unei suspensii lichide de material cristalin sau amorf cu slabă solubilitate în apă. Rata de absorbţie a compusului depinde apoi de rata sa de dizolvare care, la rândul său, poate depinde de dimensiunea cristalelor şi de forma cristalină. Alternativ, absorbţia întârziată a unei forme de compus administrată parenteral este realizată prin dizolvarea sau suspendarea compusului în un vehicul uleios. Forme depozit injectabile sunt făcute prin formarea de matrice microencapsulate ale compusului în polimeri biodegradabili cum ar fi polilactidă-poliglicolidă. Depinzând de raportul compusului la polimer şi natura polimerului particular utilizat, poate fi controlată rata eliberării compusului. Exemple de alţi polimeri biodegradabili includ poli(ortoesteri) şi poli(anhidride). Formulări depozit injectabile sunt de asemenea preparate prin captarea compusului în lipozomi sau microemulsii care sunt compatibile cu ţesuturile corpului.

Compoziţii pentru administrare rectală sau vaginală sunt preferabil supozitoare care pot fi preparate prin amestecarea compusului sau sarea acestei invenţii cu excipienţi sau purtători neiritanţi adecvaţi cum ar fi unt de cacao, polietilen glicol sau o ceară pentru supozitoare care sunt solide la temperatura ambiantă dar lichide la temperatura corpului şi prin urmare se topesc în rect sau cavitatea vaginală şi eliberează compusul activ.

Forme de dozare solide pentru administrare orală includ capsule, tablete, pilule, pulberi, şi granule. În astfel de forme de dozare solide, compusul activ sau sarea este amestecată cu cel puţin un excipient sau purtător inert, acceptabil farmaceutic cum ar fi citrat de sodiu sau fosfat dicalcic şi/sau a) umpluturi sau extenderi cum ar fi amidonuri, lactoză, zaharoză, glucoză, manitol, şi acid silicic, b) lianţi cum ar fi, de exemplu, carboximetilceluloză, alginaţi, gelatină, polivinil-pirolidinonă, zaharoză, şi acacia, c) umectanţi cum ar fi glicerol, d) agenţi de dezintegrare cum ar fi agar-agar, carbonat de calciu, amidon din cartof sau tapioca, acid alginic, anumiţi silicaţi, şi carbonat de sodiu, e) agenţi de întârziere a dizolvării cum ar fi parafină, f) acceleratori de absorbţie cum ar fi compuşi de amoniu cuaternar, g) agenţi de umectare cum ar fi, de exemplu, alcool cetilic şi glicerol monostearat, h) absorbanţi cum ar fi caolin şi argilă bentonită, şi i) lubrifianţi cum ar fi talc, stearat de calciu, stearat de magneziu, polietilen glicoli solizi, lauril sulfat de sodiu, şi amestecuri ale acestora. În cazul capsulelor, tabletelor şi pilulelor, forma de dozare poate de asemenea cuprinde agenţi de tamponare.

Compoziţii solide de un tip similar pot fi de asemenea utilizate ca umpluturi în capsule gelatinoase moi şi tari umplute utilizând astfel de excipienţi ca lactoză sau zahar din lapte precum şi polietilen glicoli cu masă moleculară mare şi altele asemenea. Formele de dozare solide de tablete, drajee, capsule, pilule, şi granule pot fi preparate cu acoperiri şi carcase cum ar fi acoperiri enterice şi alte acoperiri bine cunoscute în domeniul formulărilor farmaceutice. Ele pot conţine opţional agenţi de opacifiere şi pot fi de asemenea compoziţii care eliberează ingredientul activ (ingredientele active) numai, sau preferenţial, într-o anumită parte din tractul intestinal, opţional, într-o manieră întârziată. Exemple de compoziţii cu încorporare care pot fi utilizate includ substanţe polimerice şi ceruri. Compoziţii solide de un tip similar pot fi de asemenea utilizate ca umpluturi în capsule gelatinoase moi şi tari umplute utilizând astfel de excipienţi ca lactoză sau zahar din lapte precum şi polietilen glicoli cu masă moleculară mare şi altele asemenea.

Compusul activ sau sarea poate fi de asemenea în formă microîncapsulată cu unul sau mai mulţi excipienţi cum s-a notat mai sus. Formele de dozare solide de tablete, drajee, capsule, pilule, şi granule pot fi preparate cu acoperiri şi carcase cum ar fi acoperiri enterice, acoperiri cu eliberare controlată şi alte acoperiri bine cunoscute în domeniul formulărilor farmaceutice. În astfel de forme de dozare solide compusul activ sau sarea poate fi amestecată cu cel puţin un diluant inert cum ar fi zaharoză, lactoză sau amidon. Astfel de forme de dozare poate de asemenea cuprinde, cum este practica normală, substanţe

suplimentare altele decât diluanţi inerţi, de exemplu, lubrifianţi de tabletare şi alţi adjuvanţi pentru tabletare cum sunt stearat de magneziu şi celuloză microcristalină. În cazul capsulelor, tabletelor şi pilulelor, formele de dozare pot cuprinde de asemenea agenţi de tamponare. Ele pot conţine opţional agenţi de opacifiere şi pot fi de asemenea compoziţii care eliberează ingredientul activ (ingredientele active) numai, sau preferenţial, într-o anumită parte din tractul intestinal, opţional, într-o manieră întârziată. Exemple de compoziţii cu încorporare care pot fi utilizate includ substanţe polimerice şi ceruri.

Forme de dozare pentru administrare topică sau transdermală a unui compus sau sare a acestei invenţii includ unguente, paste, creme, loţiuni, geluri, pulberi, soluţii, spray-uri, inhalante sau plasturi. Componentul activ este amestecat în condiţii sterile cu un purtător acceptabil farmaceutic şi orice conservanţi necesari sau tampoane după cum poate fi necesar. Formulări oftalmice, picături pentru urechi, şi picături pentru ochi sunt de asemenea avute în vedere ca fiind în domeniul acestei invenţii. Suplimentar, invenţia are în vedere utilizarea plasturilor transdermali, care au avantajul suplimentar că asigură livrare controlată a unui compus în corp. Astfel de forme de dozare sunt preparate prin dizolvarea sau distribuirea compusului în mediul corespunzător. Amelioratori ai absorbţiei pot fi de asemenea utilizaţi pentru a creşte fluxul compusului prin piele. Rata poate fi controlată fie prin prevederea unei membrane pentru controlul ratei fie prin dispersarea compusului într-o matrice polimerică sau gel.

Cum s-a descris în general mai sus, compuşii invenţiei sunt utili ca inhibitori ai canalelor de sodiu dependente de tensiune. Într-o realizare, compuşii sunt inhibitori ai $Na_V1.8$ şi astfel, fără a dori legarea de orice teorie particulară, compuşii, sărurile, şi compoziţiile sunt în special utile pentru tratarea sau atenuarea severităţii unei boli, afecţiuni, sau tulburări în care activarea sau hiperactivitatea $Na_V1.8$ este implicată în boală, afecţiune, sau tulburare. Când activarea sau hiperactivitatea $Na_V1.8$ este implicată într-o boală, afecţiune, sau tulburare particulară, boala, afecţiunea, sau tulburarea pot fi de asemenea denumite ca "boală, afecţiune sau tulburare mediată de $Na_V1.8$" Corespunzător, într-un alt aspect, invenţia furnizează o metodă pentru tratarea sau atenuarea severităţii unei boli, afecţiuni, sau tulburări în care activarea sau hiperactivitatea $Na_V1.8$ este implicată în starea de boală.

Activitatea unui compus utilizat în această invenţie ca un inhibitor al $Na_V1.8$ poate fi testată în conformitate cu metode descrise în general în Publicaţia Internaţională nr. WO 2014/120808 A9 şi Publicaţia S.U.A. nr. 2014/0213616 A1, metode descrise aici, şi alte metode cunoscute şi disponibile cuiva având calificare obişnuită în domeniu.

Agenţi terapeutici suplimentari

Se va aprecia de asemenea că compuşii, sărurile, şi compoziţiile acceptabile farmaceutic ale invenţiei pot fi utilizate în terapii de combinaţie, adică, compuşii, sărurile, şi compoziţiile acceptabile farmaceutic pot fi administrate concomitent cu, înainte de, sau după, una sau mai multe alte terapeutici dorite sau proceduri medicale. Combinaţia particulară de terapii (terapeutici sau proceduri) de utilizat într-un regim de combinaţie va ţine seama de compatibilitatea terapeuticii şi/sau procedurii dorite şi efectul terapeutic dorit a fi obţinut. Se va aprecia de asemenea că terapiile utilizate pot obţine un efect dorit pentru aceeaşi tulburare (de exemplu, un compus inventiv poate fi administrat concomitent cu un alt agent utilizat pentru a trata aceeaşi tulburare), sau ele pot obţine efecte diferite (de exemplu, controlul oricăror efecte adverse). Aşa cum s-a utilizat în acest document, agenţii terapeutici suplimentari care sunt în mod normal administraţi pentru a trata sau preveni o boală particulară, sau afecţiune, sunt cunoscuţi ca "adecvaţi pentru boala, sau afecţiunea, care este tratată." De exemplu, agenţi terapeutici exemplari suplimentari includ, dar nu sunt limitaţi la: analgezice nonopioide (indoli cum ar fi Etodolac, Indometacin, Sulindac, Tolmetin; naftilalcanone cum ar fi Nabumetonă; oxicami cum ar fi Piroxicam; derivaţi para-aminofenol, cum ar fi Acetaminofen; acizi propionici cum ar fi Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Naproxen sodiu, Oxaprozin; salicilaţi cum ar fi Aspirină, Colină magneziu trisalicilat, Diflunisal; fenamaţi cum ar fi acid meclofenamic, Acid mefenamic; şi pirazoli cum ar fi Fenilbutazonă); sau agonişti opioizi (narcotice) (cum ar fi Codeină, Fentanil, Hidromorfonă, Levorfanol, Meperidină, Metadonă, Morfină, Oxicodonă, Oximorfonă, Propoxifen, Buprenorfină, Butorfanol, Dezocină, Nalbufină, şi Pentazocină). Suplimentar, abordări cu analgezice nemedicamentoase pot fi utilizate în conjuncţie cu administrarea unuia sau mai multor compuşi ai invenţiei. De exemplu, pot fi de asemenea utilizate abordări anesteziologice (perfuzie intraspinală, blocadă neurală), neurochirurgicale (neuroliză a căilor CNS), neurostimulatoare (stimulare electrică transcutanată a nervilor, stimulare a coloanei dorsală), fiziologice (terapie fizică, dispozitive ortotice, diatermie), sau psihologice (metode cognitive - hipnoză, biofeedback, sau metode comportamentale). Agenţi terapeutici sau abordări suplimentare adecvate sunt descrise în general în The Merck Manual, Ediţia a 19-a, Ed. Robert S. Porter şi Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., o subsidiară a Merck & Co., Inc., 2011, şi website-ul Administraţiei pentru Alimente şi Medicamente, www.fda.gov.

Într-o altă realizare, agenţi terapeutici suplimentari adecvaţi sunt selectaţi dintre următorii:

(1) un analgezic opioid, de exemplu morfină, heroină, hidromorfonă, oximorfonă, levorfanol, levallorfan, metadonă, meperidină, fentanil, cocaină, codeină, dihidrocodeină, oxicodonă, hidrocodonă, propoxifen, nalmefen, nalorfină, naloxonă, naltrexonă, buprenorfină, butorfanol, nalbufină, pentazocin, sau difelikefalină;

(2) un medicament antiinflamator nesteroidian (NSAID), de exemplu aspirină, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen (incluzând fără limitare ibuprofen intravenos (de exemplu, Caldolor®)), indometacin, ketoprofen, ketorolac (incluzând fără limitare ketorolac trometamină (de exemplu, Toradol®)), acid meclofenamic, acid mefenamic, meloxicam, IV meloxicam (de exemplu, Anjeso®), nabumetonă, naproxen, nimesulidă, nitroflurbiprofen, olsalazină, oxaprozin, fenilbutazonă, piroxicam, sulfasalazină, sulindac, tolmetin sau zomepirac;

(3) un sedativ barbiturat, de exemplu amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, tiamilal sau tiopental;

(4) o benzodiazepină având o acţiune sedativă, de exemplu clordiazepoxidă, clorazepat, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam sau triazolam;

(5) un antagonist de histamină (H_1) având o acţiune sedativă, de exemplu difenhidramină, pirilamină, prometazină, chlorfeniramină sau clorciclizină;

(6) un sedativ cum ar fi glutetimidă, meprobamat, metaqualonă sau dicloralfenazonă;

(7) un relaxant al muşchilor scheletici, de exemplu baclofen, carisoprodol, clorzoxazonă, ciclobenzaprină, metocarbamol sau orfenadrină;

(8) un antagonist al receptorului NMDA , de exemplu dextrometorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan) sau metabolitul său dextrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan), ketamină, memantină, pirolochinolină quinină, acid cis-4-(fosfono-metil)-2-piperidin carboxilic, budipină, EN-3231 (MorphiDex®), o formulare de combinaţie din morfină şi dextrometorfan), topiramat, neramexan sau perzinfotel incluzând un antagonist al NR2B, de exemplu ifenprodil, traxoprodil sau (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinonă;

(9) un alfa-adrenergic, de exemplu doxazosin, tamsulosin, clonidină, guanfacină, dexmedetomidină, modafinil, sau 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metan-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-2-il)-5-(2-piridil) chinazolină;

(10) un antidepresiv triciclic, de exemplu desipramină, imipramină, amitriptilină sau nortriptilină;

(11) un anticonvulsiv, de exemplu carbamazepină (Tegretol®), lamotrigină, topiramat, lacosamid (Vimpat®) sau valproat;

(12) un antagonist al tachikininei (NK), în special un antagonist al NK-3, NK-2 sau NK-1, de exemplu (alfaF,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[l,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridin-6-13-dionă (TAK-637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluoro-fenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onă (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant sau 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidină (2S,3S);

(13) un antagonist muscarinic, de exemplu oxibutinină, tolterodină, propiverină, clorură de tropsiu, darifenacin, solifenacin, temiverină şi ipratropiu;

(14) un inhibitor selectiv al COX-2, de exemplu celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, sau lumiracoxib;

(15) un analgezic cărbune-gudron, în particular paracetamol;

(16) un neuroleptic cum ar fi droperidol, clorpromazină, haloperidol, perfenazină, tioridazină, mesoridazină, trifluoperazină, flufenazină, clozapină, olanzapină, risperidonă, ziprasidonă, quetiapină, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserin, iloperidonă, perospironă, raclopridă, zotepină, bifeprunox, asenapină, lurasidonă, amisulpridă, balaperidonă, palindoră, eplivanserin, osanetant, rimonabant, meclinertant, Miraxion® sau sarizotan;

(17) un agonist de receptor vaniloid (de exemplu resinferatoxin sau civamid) sau antagonist (de exemplu capsazepină, GRC-15300);

(18) un beta-adrenergic cum ar fi propranolol;

(19) un anestezic local cum ar fi mexiletin;

(20) un corticosteroid cum ar fi dexametazonă;

(21) un agonist sau antagonist de receptor 5-HT, în special un agonist 5-$HT_{1B/1D}$ cum ar fi eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan sau rizatriptan;

(22) un antagonist de receptor 5-HT_{2A} cum ar fi R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-l-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);

(23) un analgezic colinergic (nicotinic), cum ar fi isproniclină (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amină (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidinilmetoxi)-2-cloropiridină (ABT-594) sau nicotină;

(24) Tramadol®, Tramadol ER (Ultram ER®), IV Tramadol, Tapentadol ER (Nucynta®);

(25) un inhibitor al PDE5, cum ar fi 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onă (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxife-nil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-dionă (IC-351 sau tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin-4-onă (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-*7H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-onă, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-izopropil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-onă, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onă, 4-[(3-cloro-4-metoxibenzil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxami-dă, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirolidin-2-il)etil]-4-propoxibenzensulfonamidă;

(26) un ligand al alfa-2-delta cum ar fi gabapentin (Neurontin®), gabapentin GR (Gralise®), gabapentin, enacarbil (Horizant®), pregabalin (Lyrica®), 3-metil gabapentin, acid (1[alfa],3[alfa],5[alfa])(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acetic, acid (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoic, acid (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoic, acid (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoic, (2S,4S)-4-(3-cloro-fenoxi)prolină, (2S,4S)-4-(3-fluorobenzil)-prolină, acid [(lR,5R,6S)-6-(amino-metil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acetic, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]- oxa-diazol-5-onă, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamină, acid (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acetic, acid (3S,SR)-3-amino-metil-5-metil-octanoic, acid (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoic, acid (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoic, acid (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoic şi acid (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoic;

(27) un canabinoid cum ar fi KHK-6188;

(28) antagonist de receptor metabotropic de glutamat subtip 1 (mGluR1);

(29) un inhibitor al reabsorbţiei de serotonină cum ar fi sertralină, metabolit de sertralină demetilsertralină, fluoxetină, norfluoxetină (metabolit desmetil de fluoxetină), fluvoxamină, Paroxetin, citalopram, metabolit de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,1-fenfluramină, femoxetină, ifoxetină, cianodotiepin, litoxetin, dapoxetin, nefazodonă, cericlamină şi trazodonă;

(30) un inhibitor al reabsorbţiei de noradrenalină (norepinefrină), cum ar fi maprotilină, lofepramină, mirtazepină, oxaprotilină, fezolamină, tomoxetină, mianserin, bupropion, metabolit de bupropion hidroxibupropion, nomifensină şi viloxazină (Vivalan®), în special un inhibitor selectiv al reabsorbţiei de noradrenalină cum ar fi reboxetină, în particular (S,S)-reboxetină;

(31) un inhibitor dual al reabsorbţiei de serotonină-noradrenalină, cum ar fi venlafaxină, metabolit de venlafaxină O-desmetilvenlafaxină, clomipramină, metabolit de clomipramină desmetilclomipramină, duloxetină (Cymbalta®), milnacipran şi imipramină;

(32) an inductibil nitric oxid sintază (iNOS) inhibitor cum ar fi S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteină, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteină, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteină, acid (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoic, 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-S-cloro-S-piridincarbonitril; 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitril, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-l-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitril, 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-clorobenzonitril, N-[4-[2-(3-clorobenzilamino)etil]fenil]tiofen-2-carbo-xamidină, NXN-462, sau guanidinoetildisulfură;

(33) un inhibitor de acetilcolinesterază cum ar fi donepezil;

(34) un antagonist de prostaglandină E2 subtip 4 (EP4) cum ar fi *N*-[({2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metil-benzensulfonamidă sau acid 4-[(15)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3- il]carbonil}amino)etil]benzoic;

(35) un antagonist de leukotrienă B4; cum ar fi acid 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentancarboxilic (CP- 105696), acid 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valeric (ONO-4057) sau DPC-11870;

(36) un inhibitor de 5-lipoxigenază, cum ar fi zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-1-metil-2-chinolonă (ZD-2138), sau 2,3,5- trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzochinonă (CV-6504);

(37) un blocant al canalului de sodiu, cum ar fi lidocaină, cremă de lidocaină plus tetracaină (ZRS-201) sau eslicarbazepină acetat;

(38) un blocant al $Na_V1.7$, cum ar fi XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893, BIIB-074 (Vixotrigin), BIIB-095, ASP-1807, DSP-3905, OLP-1002, RQ-00432979,

FX-301, DWP-17061, IMB-110, IMB-111, IMB-112 şi cum ar fi cele divulgate în WO2011/140425 (US2011/306607); WO2012/106499 (US2012196869); WO2012/112743 (US2012245136); WO2012/125613 (US2012264749), WO2012/116440 (US2014187533), WO2011026240 (US2012220605), US8883840, US8466188, sau WO2013/109521 (US2015005304);

(38a) un blocant al $Na_V1.7$ cum ar fi (2-benzilspiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidină]-1'-il)-(4-izopropoxi-3-metil-fenil)metanonă, 2,2,2-trifluo-ro-1-[1'-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoil]-2,4-dimetil-spiro[3,4-dihi-dropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidină]-6-il]etanonă, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluoro-metil)spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidină]-1'-il]-(4-izobutoxi-3-metoxi-fenil)metanonă, 1-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)-3-[2-(3,4-dimetilfenoxi)-etoxi]propan-2-ol, (4-butoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidină]-1'-il]metanonă, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidină]-1-il]-(5-izopro-poxi-6-metil-2-piridil)metanonă, (4-izopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidină]-1'-il]metano-nă, 5-[2-metil-4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pira-zin-1,4'-piperidină]-1'-carbonil]fenil]piridin-2-carbonitril, (4-izopropoxi-3-metil-fenil)-[6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidro-2H-pirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidină]-1'-il]metanonă, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoil]-2-metil-spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidină]-6-il]etanonă, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-izopropoxi-6-metil-piridin-2-carbonil)-3,3-dimetil-spiro[2,4-dihi-dropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidină]-6-il]etanonă, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-izo-pentiloxipiridin-2-carbonil)-2-metil-spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-6-il]etanonă, (4-izopropoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)-spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il]metanonă, 2,2,2-trifluo-ro-1-[1'-(5-isopentiloxipiridin-2-carbonil)-2,4-dimetil-spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidină]-6-il]etanonă, 1-[(3S)-2,3-dimetil-1'-[4-(3,3,3-trifluoro-propoximetil)benzoil]spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanonă, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirolo-[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidină]-1'-il]-[3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]fenil]-metanonă, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-izopropoxi-6-metil-piridin-2-carbonil)-2,4-dimetil-spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-6-il]etanonă, 1-[1'-[4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]-2-metil-spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-onă, (4-izopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il]metanonă, [2-metil-6-(1-metilciclopropancarbonil)spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il]-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)fenil]metanonă, 4-bromo-N-(4-bromofenil)-3-[(1-metil-2-oxo-4-piperidil)sulfamoil]benzamidă sau (3-cloro-4-izopropoxi-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)spiro[3,4-dihidropirolo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il]metanonă;

(39) un blocant al $Na_V1.8$, cum ar fi PF-04531083, PF-06372865 şi cum ar fi cele divulgate în WO2008/135826 (US2009048306), WO2006/011050 (US2008312235), WO2013/061205 (US2014296313), US20130303535, WO2013131018, US8466188, WO2013114250 (US2013274243), WO2014/120808 (US2014213616), WO2014/120815 (US2014228371) WO2014/120820 (US2014221435), WO2015/010065 (US20160152561), WO2015/089361 (US20150166589), WO2019014352 (US20190016671), WO2018/213426, WO2020/146682, WO2020/146612, WO2020/014243, WO2020/014246, WO2020/092187, şi WO2020/092667 (US2020140411);

(39a) un blocant al $Na_V1.8$ cum ar fi 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamidă, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzamidă, 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamidă, 4,5-dicloro-2-(3-fluoro-4-metoxi-fenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamidă, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamidă, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamidă, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzamidă, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamidă, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamidă, 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)-benzamidă, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluo-rometil)benzamidă, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamidă, 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamidă, 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamidă, 2-((5-fluoro-2-hidroxibenzil)oxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamidă, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(o-toliloxi)-5-(trifluo-rometil)benzamidă, 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamidă, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(2-(trifluorometo-xi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamidă, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamidă, 2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamidă, [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluo-rometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil fosfat diacid, 2-(4-fluoro-2-(metil-d_3)fenoxi)-N-(2-oxo-1,2-

dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamidă, (4-(2-(4-fluoro-2-(metil-d_3)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil fosfat diacid, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)chinoxalină-2-carboxamidă, 3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinoxalină-2-carbo-xamidă, 3-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinoxalină-2-carboxami-dă, 3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinoxalină-2-carboxamidă, acid 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)chinoxalină-2-carboxamido)picolinic, 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinolin-3-carboxamidă, 2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinolin-3-carboxamidă, 3-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinoxalină-2-carboxamidă, N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluoro-metoxi)fenoxi)chinolin-3-carboxamidă, N-(3-sulfamoilfenil)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenoxi)chinoxalină-2-carboxamidă, 3-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-chinoxalină-2-carboxamidă, acid 5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)chinoxalină-2-carbo-xamido)picolinic, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)chinoxalină-2-carboxamidă, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(piridin-4-il)chinoxalină-2-carboxamidă, 3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-chinoxalină-2-carboxamidă, N-(3-cianofenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)chino-xalină-2-carboxamidă, N-(4-carbamoilfenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)chinoxa-lină-2-carboxamidă, acid 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)chinoxalină-2-carboxa-mido)benzoic, N-(4-cianofenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)chinoxalină-2-carbo-xamidă, acid 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)picolinic, acid 5-(2-(2,4-dimetoxifenoxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzamido)picolinic, acid 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)benzoic, acid 5-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzamido)picolinic, acid 4-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)benzoic, acid 5-(2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)picolinic, acid 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)benzoic, acid 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifeno-xi)benzamido)picolinic, acid 4-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)-benzamido)benzoic, acid 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(perfluoroetil)benza-mido)benzoic, acid 4-(4,5-dicloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzamido)-benzoic, acid 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)benzamido)benzoic, acid 5-(4-(terț-butil)-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)picolinic, acid 5-(4,5-dicloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzamido)picolinic, acid 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzamido)benzoic, acid 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-dimetoxifenoxi)-benzamido)picolinic, acid 5-(4,5-dicloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)benzamido)-picolinic, acid 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzamido)picolinic, acid 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)benzamido)benzoic, acid 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzamido)picolinic, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfa-moilfenil)-5-(trifluorometil)benzamidă, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamidă, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamidă, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorome-til)benzamidă, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)-benzamidă, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-(difluorometil)-N-(3-sulfamoilfenil)ben-zamidă, 2-(4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamidă, 2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamidă, 2-(4-fluo-ro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamidă, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamidă, 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamidă, 2,4-dicloro-6-(4-cloro-2-metoxife-noxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamidă, 2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamidă, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamidă, 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamidă, 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoil-fenil)benzamidă, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorome-toxi)benzamidă, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorome-til)benzamidă, 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamidă, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamidă, 5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamidă, 2-(2-cloro-4-fluorofe-noxi)-4-ciano-N-(3-sulfamoilfenil)benzamidă, N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluoro-metoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benza-midă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)-fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamidă, N-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometoxi)benzamidă, 4-[[2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]-piridin-2-carboxamidă, 4-[[3-cloro-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-benzoil]amino]piridin-2-carboxamidă, 4-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridin-2-carboxamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(difluorometil)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorome-toxi)fenoxi]benzamidă, 4-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)-fenoxi]-3-

(trifluorometoxi)benzoil]amino]piridin-2-carboxamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-6-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometil)ben-zamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-metil-4-(trifluorometoxi)feno-xi]-3-(trifluorometil)benzamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2,3,4-trifluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamidă, N-(2-carbamoil-4-piridil)-3-fluoro-5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamidă, 4-[[6-[2-(difluorometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]-amino]piridin-2-carboxamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-6-[3-cloro-4-(trifluo-rometoxi)fenoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamidă, N-(4-carbamoil-3-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluo-rometil)benzamidă, 4-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)feno-xi]-4-(trifluorometil)benzoil]amino]piridin-2-carboxamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benza-midă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzamidă, 4-[[4-(difluorometoxi)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzoil]amino]piridin-2-carboxamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benza-midă, 4-[[4-ciclopropil-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzoil]-amino]piridin-2-carboxamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-5-fluoro-2-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-4-(trifluorometil)benzamidă, 5-[[2-fluoro-6-[2-(trideute-riometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]-piridin-2-carboxamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-(4-fluorofenoxi)-3-(trifluo-rometil)benzamidă, sau 4-[[2-fluoro-6-[3-fluoro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)-fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridin-2-carboxamidă;

(40) un blocant combinat de $Na_V1.7$ şi $Na_V1.8$, cum ar fi DSP-2230, Lohocla201 sau BL-1021;

(41) un antagonist al 5-HT3, cum ar fi ondansetron;

(42) un agonist de receptor TPRV 1, cum ar fi capsaicină (NeurogesX®, Qutenza®); şi sărurile acceptabile farmaceutic şi solvaţi ai acestuia;

(43) un antagonist al receptorului nicotinic, cum ar fi vareniclină;

(44) un antagonist de canal de calciu tip N, cum ar fi Z-160;

(45) un antagonist al factorului de creştere a nervilor, cum ar fi tanezumab;

(46) un stimulant de endopeptidază, cum ar fi senrebotază;

(47) un antagonist de angiotensină II, cum ar fi EMA-401;

(48) acetaminofen (incluzând fără limitare acetaminofen intravenos (de exemplu, Ofirmev®));

(49) bupivacaină (incluzând fără limitare suspensie injectabilă de lipozomi cu bupivacaină (de exemplu, Exparel®), bupivacaină ER (Posimir), bupivacaină colagen (Xaracoll) şi bupivacaină transdermală (Eladur®)); şi

(50) combinaţie de bupivacaină şi meloxicam (de exemplu, HTX-011).

Într-o realizare, agenţii terapeutici suplimentari adecvaţi sunt selectaţi dintre V-116517, Pregabalin, Pregabalin cu eliberare controlată, Ezogabină (Potiga®). Cremă topică cu Ketamină/amitriptilină (Amiket®), AVP-923, Perampanel (E-2007), Ralfinamidă, bupivacaină transdermală (Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094 (Carisbamate), BMS-954561 sau ARC-4558.

Într-o altă realizare, agenţii terapeutici suplimentari adecvaţi sunt selectaţi dintre N-(6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il)acetamidă; N-(6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamidă; sau 3-((4-(4-(trifluorome-toxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)metil)oxetan-3-amină.

Într-o altă realizare, agentul suplimentar terapeutic este selectat dintre un inhibitor al GlyT2/5HT2, cum ar fi Operanserin (VVZ149), un modulator al TRPV cum ar fi CA008, CMX-020, NEO6860, FTABS, CNTX4975, MCP101, MDR16523, sau MDR652, un inhibitor al EGR1 cum ar fi Brivoglidă (AYX1), un inhibitor al NGF cum ar fi Tanezumab, Fasinumab, ASP6294, MEDI7352, un agonist al Mu opioid cum ar fi Cebranopadol, NKTR181 (oxicodegol), un agonist al CB-1 cum ar fi NEO1940 (AZN1940), un agonist de imidazolină 12 cum ar fi CR4056 sau un modulator de p75NTR-Fc cum ar fi LEVI-04.

Într-o altă realizare, agentul suplimentar terapeutic este oliceridină sau ropivacaină (TLC590).

Într-o altă realizare, agentul suplimentar terapeutic este un blocant al $Na_V1.7$ cum ar fi ST-2427 şi cei divulgaţi în WO2010129864, WO2015157559, WO2017059385, WO2018183781, WO2018183782, şi WO2020072835.

Într-o altă realizare, agentul suplimentar terapeutic este ASP18071, CC-8464, ANP-230, ANP-231, NOC-100, NTX-1175, ASN008, NW3509, AM-6120, AM-8145, AM-0422, BL-017881, NTM-006, Opiranserin (Unafra™), brivoligidă, SR419, NRD.E1, LX9211, LY3016859, ISC-17536, NFX-88, LAT-8881, AP-235, NYX 2925, CNTX-6016, S-600918, S-637880, RQ-00434739, KLS-2031, MEDI 7352, sau XT-150.

Într-o altă realizare, agentul suplimentar terapeutic este un inhibitor al canalului de sodiu (de asemenea cunoscut ca blocant al canalului de sodiu), cum ar fi blocanţii $Na_V1.7$ şi $Na_V1.8$ identificaţi mai sus.

Cantitatea de agent terapeutic suplimentar prezent în compoziţiile acestei invenţii poate fi nu mai mult decât cantitatea care ar fi în mod normal administrată într-o compoziţie cuprinzând acel agent terapeutic ca singurul agent activ. Cantitatea de agent terapeutic suplimentar în compoziţiile divulgate aici poate varia de la aproximativ 10% până la 100% din cantitatea prezentă în mod normal într-o compoziţie cuprinzând acel agent ca singurul agent activ terapeutic.

Compuşii şi sărurile acestei invenţii sau compoziţiile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi de asemenea încorporate în compoziţii pentru acoperirea unui dispozitiv medical implantabil, cum ar fi proteze, valve artificiale, grefe vasculare, stenturi şi catetere. Corespunzător, invenţia, într-un alt aspect, include o compoziţie pentru acoperirea unui dispozitiv implantabil cuprinzând un compus sau sare a invenţiei cum s-a descris în general mai sus, şi în clase şi subclase de aici, şi un purtător adecvat pentru acoperirea dispozitivului implantabil menţionat. În încă un alt aspect, invenţia include un dispozitiv implantabil acoperit cu o compoziţie cuprinzând un compus sau sare a invenţiei cum s-a descris în general mai sus, şi în clase şi subclase de aici, şi un purtător adecvat pentru acoperirea dispozitivului implantabil menţionat. Acoperiri adecvate şi prepararea generală a dispozitivelor acoperite implantabile sunt descrise în Brevetele S.U.A. 6.099.562; 5.886.026; şi 5.304.121. Acoperirile sunt de obicei materiale polimerice biocompatibile cum ar fi un polimer hidrogel, polimetildisiloxan, policaprolactonă, polietilen glicol, acid polilactic, etilen acetat de vinil, şi amestecuri ale acestora. Acoperirile pot fi opţional acoperite suplimentar cu un strat de suprafaţă adecvat de fluorosilicon, polizaharide, polietilen glicol, fosfolipide sau combinaţii ale acestora pentru a conferi caracteristici de eliberare controlată a compoziţiei.

Un alt aspect al invenţiei se referă la inhibarea activităţii $Na_V1.8$ într-o mostră biologică sau un subiect, metodă care cuprinde administrarea către subiect, sau punerea în contact a mostrei biologice menţionate cu un compus al invenţiei, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau o compoziţie farmaceutică a acestuia. Termenul "mostră biologică", aşa cum s-a utilizat în acest document, include, fără limitare, culturi de celule sau extracte ale acestora; material din biopsie obţinut de la un mamifer sau extracte ale acestuia; şi sânge, saliva, urină, fecale, material seminal, lacrimi, sau alte fluide corporale sau extracte ale acestora.

Inhibarea activităţii $Na_V1.8$ într-o mostră biologică este utilă pentru o varietate de scopuri care sunt cunoscute unei persoane calificate în domeniu. Exemple de astfel de scopuri includ, dar nu sunt limitate la, studiul canalelor de sodiu în fenomene biologice şi patologic; şi evaluarea comparativă a noilor new inhibitori ai canalelor de sodiu.

Sinteza compuşilor invenţiei

Compuşii invenţiei pot fi preparaţi din materiale cunoscute prin metodele descrise în exemple, alte metode similare, şi alte metode cunoscute unei persoane calificate în domeniu. Aşa cum ar aprecia o persoană calificată în domeniu, grupările funcţionale ale compuşilor intermediari pot necesita protejare prin grupări de protecţie adecvate. Grupări de protecţie pot fi adăugate sau îndepărtate în conformitate cu tehnici standard, care sunt bine cunoscute celor calificaţi în domeniu. Utilizarea grupărilor de protecţie este descrisă în detaliu în T.G.M. Wuts et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (ed. a 4-a 2006).

Analogi Radiomarcaţi ai compuşilor invenţiei

Într-un alt aspect, invenţia se referă la analogi radiomarcaţi ai compuşilor invenţiei. Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "analogi radiomarcaţi ai compuşilor invenţiei" se referă la compuşi care sunt identici cu compuşii invenţiei, cum s-au descris aici (incluzând toate realizările acestora), cu excepţia că unu sau mai mulţi atomi au fost înlocuiţi cu un radioizotop al atomului prezent în compuşii invenţiei.

Aşa cum s-a utilizat în acest document, termenul "radioizotop" se referă la un izotop al unui element care este cunoscut că suferă descompunere radioactivă spontană. Exemple de radioizotopi includ ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, şi alţii asemenea, precum şi izotopii pentru care un mod de descompunere este identificat în V.S. Shirley & C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (Ianuarie 1980).

Analogii radiomarcaţi pot fi utilizaţi într-un număr de moduri benefice, incluzând în diferite tipuri de teste, cum ar fi teste de distribuţie în ţesutul substrat. De exemplu, compuşi marcaţi cu tritiu (^{3}H)- şi/sau carbon-14 (^{14}C) pot fi utili pentru diferite tipuri de teste, cum ar fi teste de distribuţie în ţesutul substrat, datorită preparării relativ simple şi detectabilităţii excelente.

Într-un alt aspect, invenţia se referă la săruri acceptabile farmaceutic ale analogilor radiomarcaţi, în conformitate cu oricare dintre realizările descrise aici în legătură cu compuşii invenţiei.

Într-un alt aspect, invenţia se referă la compoziţii farmaceutice cuprinzând analogi radiomarcaţi, sau săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, şi un purtător, adjuvant sau vehicul acceptabil farmaceutic, în conformitate cu oricare dintre realizările descrise aici în legătură cu compuşii invenţiei.

Într-un alt aspect, invenţia se referă la metode de inhibare a canalelor de sodiu dependente de tensiune şi metode pentru tratarea sau atenuarea severităţii diferitelor boli şi tulburări, incluzând durere, la

un subiect, cuprinzând administrarea unei cantităţi eficiente de analogi radiomarcaţi, săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, şi compoziţii farmaceutice ale acestora, în conformitate cu oricare dintre realizările descrise aici în legătură cu compuşii invenţiei.

Într-un alt aspect, invenţia se referă la analogi radiomarcaţi, săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, şi compoziţii farmaceutice ale acestora, pentru utilizare, în conformitate cu oricare dintre realizările descrise aici în legătură cu compuşii invenţiei.

Într-un alt aspect, invenţia se referă la utilizarea analogilor radiomarcaţi, sau sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora, şi compoziţiilor farmaceutice ale acestora, pentru fabricarea de medicamente, în conformitate cu oricare dintre realizările descrise aici în legătură cu compuşii invenţiei.

Într-un alt aspect, analogii radiomarcaţi, sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, şi compoziţiile farmaceutice ale acestora, pot fi utilizate în terapii de combinaţie, în conformitate cu oricare dintre realizările descrise aici în legătură cu compuşii invenţiei.

EXEMPLE

Metode generale. spectre ^{1}H RMN (400 MHz) au fost obţinute ca soluţii într-un solvent deuterat adecvat cum ar fi dimetil sulfoxid-d_6 (DMSO-d_6).

Separarea prin cromatografie analitică în fluid supercritic (SFC) a diferitelor amestecuri de izomeri a fost realizată utilizând un instrument Waters UPC2-SFC cuprinzând un manager de convergenţă, un manager de mostră, un manager de solvent binar, un manager de coloană 30S, un detector PDA, un manager de solvent izocratic şi un detector QDa. Coloane utilizate le includ pe cele fabricate de Regis Technologies (de exemplu, R'R Whelk 0-1, dimensiunea particulei 3,5µm, dimensiune 5,0 cm × 3,0 mm) cu o fază mobilă de Solvent A: CO_2 lichid (58-60 bar/40 °C) Solvent B: metanol grad HPLC cu NH_3 20mM la un debit de 2ml/min şi un volum al injecţiei de 2µl. Gradient: la 0 min (95:5) A:B, la 3,5 min (50:50) A:B, la 3,55 min (40:60) A:B, la 3,95 min (40:60) A:B şi la 4,0min (95:5) A:B. Mostre pentru analitică SFC au fost dizolvate în metanol la concentraţie de aproximativ 0,5mg/ml.

SFC Preparativă a utilizat aceleaşi faze staţionare şi mobile ca cele descrise mai sus pentru SFC analitică dar mostrele au fost purificate utilizând un instrument diferit şi metodă de gradient după cum urmează. Separarea prin SFC preparativă a diferitelor amestecuri de izomeri a fost realizată utilizând un instrument Waters Prep-100 SFC cuprinzând un regulator de contrapresiune, un manager de mostră 2767, un modul de gradient cuarternar 2545, o coloană Oven, un detector PDA 2998, un manager de solvent izocratic, o pompă de CO_2 P-200, SFC Flow Splitter-100, 3 schimbătoare de căldură, o pompă LC serie III şi un detector QDa. Coloanele utilizate le include ee cele fabricate de Regis Technologies (de exemplu, R'R Whelk 0-1, dimensiunea particulei 5,0µm, dimensiune 25,0 cm × 21,1 mm) cu o fază mobilă de Solvent A: CO_2 lichid (58-60 bar/40 °C) Solvent B: metanol de grad HPLC cu NH_3 20mM la un debit de 100ml/min şi un volum al injecţiei de 500µl (50mg încărcare brută), raport 2:1 metanol la dicloroetan a fost utilizat pentru solubilizare şi injecţie SFC a compusului brut. Pentru injecţiei500µl/50mg încărcare a fost utilizată următoarea metodă: Izocratic: la 0 min până la 7,6min (80:20) A:B, Gradient: la 8,1min (75:25) A:B, Izocratic la 8,2 până la 10,6min (75:25) (A:B), Gradient: la 10,7min (80:20) A:B şi Izocratic: la 11min (80:20) (A:B). Pentru injecţie 1500µl/150mg încărcare a fost utilizată următoarea metodă: Izocratic: la 0 min până la 7,5min (80:20) A:B, Gradient: la 7,6min (75:25) A:B, Gradient: la 8,1min (60:40) A:B, Izocratic: la 8,7min până la 10,6min (60:40) A:B, Gradient: la 10,7min (80:20) A:B şi Izocratic: la 12min (80:20) A:B.

LC/MS Metodă: analiza LC/MS a fost efectuată utilizând o coloană Acquity UPLC BEH Cs (50 × 2,1 mm, particulă 1,7 µm) făcută de Waters (pn: 186002877) cu o coloană de gardă (2,1 × 5 mm, particulă 1,7 µm) (pn: 186003978), şi o rulare cu gradient dual de la 2-98% fază mobilă B în 4,45 minute. Fază mobilă A = H_2O (formiat de amoniu 10 mM cu hidroxid de amoniu 0,05 %). Fază mobilă B = acetonitril. Debit = 0,6 mL/min, volum al injecţiei = 2 µL, şi temperatura coloanei = 45 °C.

Analiza prin difracţie de raze X în pulbere (XRPD) a fost efectuată la temperatura camerei în mod transmitere utilizând unsistem PANalytical Empyrean echipat cu o sursă tub etanşat şi un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Generatorul de raze X a operat la o tensiune de 45 kV şi un curent de 40 mA cu radiaţie de cupru (1,54060 Å). Mostra pulbere a fost plasată pe un suport pentru mostră cu 96 godeuri cu film de mylar şi încărcată în instrument. Mostra a fost scanată înr intervalul de aproximativ 3° până la aproximativ 40 °2θ cu o dimensiune a etapei de 0,0131303° şi 49s per etapă.

Analiza RMN în stare solidă a fost efectuată pe un spectrometru Bruker-Biospin 400 MHz cu diametru larg echipat cu sondă Bruker-Biospin 4mm HFX. Mostrele au fost ambalate în rotoare de 4mm ZrO_2 şi centrifugate în condiţie Rotire la Unghi Magic (MAS) cu viteză de rotire de obicei setată la 12,5 kHz. Timpul de relaxare a protonilor a fost măsurat utilizând experiment de relaxare cu recuperare după saturaţie ^{1}H MAS T_1 pentru a seta întârzierea la reciclare corespunzător în experimentul MAS cu cros-polarizare (CP) ^{13}C. Timpul de relaxare a fluorului a fost măsurat utilizând experiment de relaxare cu

recuperare după saturaţie ^{19}F MAS T_1 pentru a seta întârzierea la reciclare corespunzător în experimentul ^{19}F MAS. Timpul de contact CP al experimentului cu carbon CPMAS a fost setat la 2 ms. A fost utilizat un puls de proton CP cu rampă liniară (de la 50% până la 100%). Potrivirea Hartmann-Hahn a carbonului a fost optimizată pe o mostră de referinţă externă (glicină). Ambele spectre de carbon şi fluor au fost înregistrate cu decuplare de protoni utilizând secvenţă de decuplare TPPM15 cu putere a câmpului de aproximativ 100 kHz.

Datele analizei termogravimetrice (TGA) au fost colectate pe un analizor TA Discovery Thermogravimetric sau instrument echivalent. O mostră cu greutate de aproximativ 1-5 mg a fost scanată de la 25 °C până la 350 °C la o rată de încălzire de 10 °C/min. Datele au fost colectate prin software Thermal Advantage Q SeriesTM şi analizate prin software Trios şi/sau Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

Datele de calorimetrie cu scanare diferenţială (DSC) au fost dobândite utilizând instrumente TA Instruments Q2000 sau echivalente. O mostră cu o greutate între 1 şi 10 mg a fost cântărită într-un creuzet din aluminiu. Acest creuzet a fost plasat în poziţia mostrei în celula calorimetrului. Un creuzet gol a fost plasat în poziţia de referinţă. Celula calorimetrului a fost închisă şi un flux de azot a fost trecut prin celulă. Programul încălzirii a fost setat pentru a încălzi mostra la o rată de încălzire de 10° C/min până la o temperatură de 300° C. Când rularea a fost completă, datele au fost analizate prin Trios şi/sau software Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

Spectre în infraroşu (IR) au fost colectate utilizând un Spectrometru Thermo Scientific Nicolet iS50 echipat cu accesorii pentru luarea de mostre din diamant ATR.

Datele difracţiei de raze X au fost dobândite pe un difractometru Bruker echipat cu radiaţie Cu K_α (λ=1,5478 Å) şi detector CCD. Structura a fost rezolvată şi rafinată utilizând programe SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122).

Abrevieri

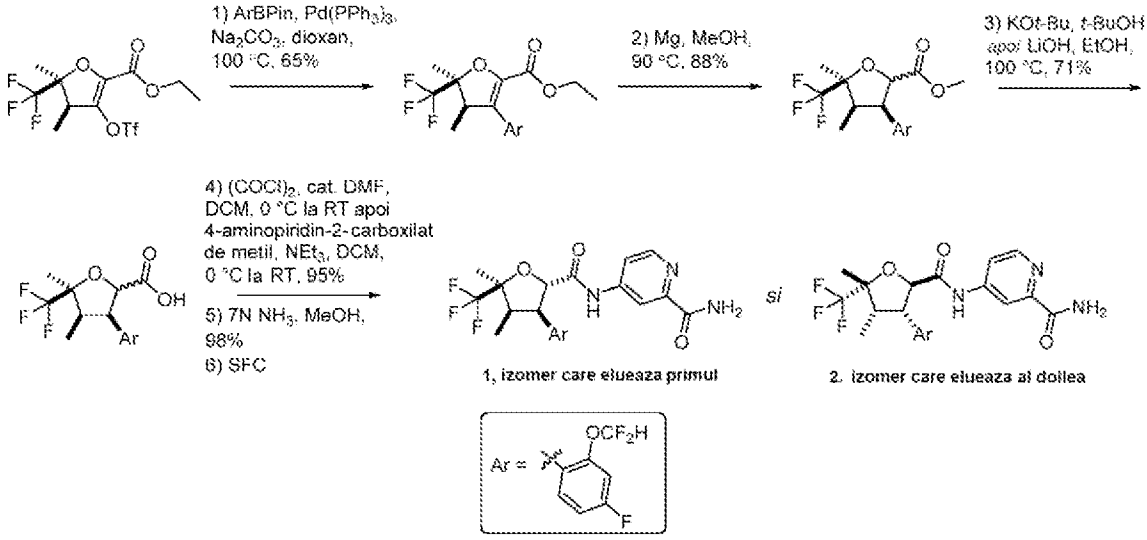
În afară de cazul când s-a notat altfel, sau unde contextul dictează altfel, următoarele abrevieri vor fi înţelese ca având următoarele semnificaţii:

Abreviere	**Înţeles**
RMN	Rezonanţă magnetică nucleară
ESI-MS	Spectrometrie de masă cu electrospray
LC/MS	Cromatografie de lichide-spectrometrie de masă
UPLC	Cromatografie de lichide ultra performantă
HPLC/MS/MS	Cromatografie de lichide de înaltă performanţă/tandem spectrometrie de masă
IS	Standard intern
HPLC	Cromatografie de lichide de înaltă performanţă
SFC	Cromatografie în fluid supercritic
MDAP	Auto purificare controlată de masă
ESI	Ionizare prin electrospray
LED	Diodă emiţătoare de lumină
g	grame
mg	miligrame
L	Litru (litri)
mL	Mililitri
µL	Microlitri
nL	nanolitri
mmol	milimoli
ore, h	ore
min	Minute
ms	milisecunde
mm	Milimetri
µm	Micrometri
nm	nanometru
MHz	Megahertz
Hz	Hertz
N	Normal (concentraţie)
M	Molar (concentraţie)
mM	Milimolar (concentraţie)
µM	Micromolar (concentraţie)

Abreviere	Înţeles
ppm	Părţi per milion
% m/v	Concentraţie Greutate-volum
ArBPin	2-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan
t-BuOH	alcool terţ-butilic
DAST	Dietilaminosulfur trifluorură
DCM	Diclorometan
DCE	Dicloroetan
DIEA, DIPEA	N, N-Diizopropil etil amină
DMA	N,N-Dimetilacetamidă
DMF	N,N-Dimetilformamidă
DMSO	Dimetil sulfoxid
DRG	ganglion de rădăcină dorsală
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetat de etil
HATU	1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinium 3-oxid hexafluorofosfat
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă
T3P	Propilfosfonic anhidridă, adică, 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinane 2,4,6-trioxid
TCFH	N,N,N',N'-Tetrametilcloroformamidiniu hexafluorofosfat
MeOH	Metanol
MTBE	Metil *terţ*-butil eter
NMP	N-Metilpirolidonă
THF	Tetrahidrofuran
TEA	trietilamină
RB	Fund rotund (balon)
RT	Temperatura camerei
ca.	Circa (aproximativ)
E-VIPR	cititor sondă cu ion de tensiune de stimulare electrică
HEK	Rinichi embrionar uman
KIR2,1	canal ionic de potasiu cu redresor interior 2.1
DMEM	Mediu Dulbecco modificat Eagle
FBS	Ser fetal bovin
NEAA	Aminoacizi neesenţiali
HEPES	acid 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etansulfonic
$DiSBAC_6(3)$	acid bis-(1,3-dihexil-tiobarbituric) trimetin oxonol
CC2-DMPE	Clorocoumarin-2-dimiristoil fosfatidiletanolamină
VABSC-1	Compus de Supresie Fundal Tensiune de Test
HS	ser uman
BSA	Albumină din ser bovin

Exemplul 1

***rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (1) şi *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (2)**



Etapa 1:

Un amestec de *rac*-(2*S*,3*R*)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfo-niloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (3,0 g, 7,77 mmol), 2-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan ("ArBPin", 2,33 g, 8,09 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (380 mg, 0,33 mmol), şi carbonat de sodiu (16 mL de 2 M, 32,00 mmol) în dioxan (60 mL) a fost încălzit la 100 °C timp de 1 oră. Soluţia a fost diluată în EtOAc şi apă, straturile au fost separate şi stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat şi concentrat *în vid.* Purificare prin flash cromatografie (220 g SiO_2, 0 până la 30% EtOAc în eter de petrol) a dat *rac*-(2*S*,3*R*)-4-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (2,0 g, 65%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,19 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 6,44 (t, J = 73,3 Hz, 1H), 4,14 (qd, J = 7,1, 1,7 Hz, 2H), 3,45 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 1,72 - 1,65 (m, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,12 - 1,08 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 398,09528, găsit 399,0 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

Pilitură de magneziu (3,5 g, 144,0 mmol) a fost măcinată într-un mortar şi adăugată la o soluţie de *rac*-(2*S*,3*R*)-4-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (2,0 g, 5,02 mmol) în MeOH (60 mL). Balonul a fost purjat cu azot şi reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă până când exoterma observată s-a terminat (30 minute). Reacţia a fost apoi încălzită la 90 °C timp de 3 ore înainte de a fi răcit la 0 °C şi stinsă şi acidulată prin adăugarea cu grijă de HCl 2 M. Amestecul a fost concentrat *în vid* şi extras cu DCM (3 × 100 mL). Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (1,7 g, 88%) ca un amestec de epimeri la poziţia adiacentă esterului (tentativă de desemnare stereochimică). ESI-MS *m/z* calc. 386,09528, găsit 387,0 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

La o soluţie de *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (3,2 g, 8,28 mmol) în t-BuOH (80 mL) a fost adăugat KOt-Bu (4,25 g, 37,87 mmol). Reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte apoi stinsă prin adăugarea de soluţie apoasă saturată de NH_4Cl şi diluată cu EtOAc. Stratul apos a fost separat şi extras cu EtOAc şi straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid.* Reziduul a fost dizolvat în EtOH (20 mL) şi LiOH (15 mL de 2 M, 30,00 mmol) şi amestecul agitată la 110 °C timp de 1 oră. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea de soluţie apoasă saturată de NH_4Cl şi diluată cu EtOAc. Stratul apos a fost separat şi extras cu EtOAc şi straturile organice combinate au fost uscate pe $MgSO_4$, filtrate, şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (80 g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în heptani) a dat acid *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (2,2 g, 71%) ca un amestec de epimeri la poziţia adiacentă esterului (tentativă de desemnare stereochimică). ESI-MS *m/z* calc. 372,07962, găsit 371,2 $(M-1)^-$.

Etapa 4:

La o soluţie de acid *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (650 mg, 1,75 mmol) în DCM (24 mL) agitată la 0 °C a fost adăugată DMF (50 µL, 0,65 mmol) şi clorură de oxalil (400 µL, 4,59 mmol). Reacţia a fost încălzită la temperatura ambiantă în 30 minute apoi concentrată *în vid.* Reziduul a fost uscat mai departe pe un aparat cu vid înaintat pentru 5 minute pentru a da o spumă albă, care a fost dizolvată în DCM (24 mL) şi adăugată în picătură la o soluţie de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (305 mg, 2,01 mmol) şi NEt_3 (800 µL, 5,74

mmol) în DCM (9 mL) cu agitare la 0 °C. Reacţia a fost încălzită la temperatura ambiantă în 4 ore, apoi stinsă prin adăugarea de MeOH (2 mL) şi concentrată *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (12 g SiO_2, 0 până la 70% EtOAc în heptan, încărcată în DCM) a dat *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluoro-metoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-piridin-2-carboxilat de metil (840 mg, 95%), ca 85:15 amestec de epimeri la poziţia adiacentă amidei (tentativă de desemnare stereochimică). ESI-MS *m/z* calc. 506,12766, găsit 507,9 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

O soluţie de *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (740 mg, 1,46 mmol) în amoniac metanolic (15 mL de 7 M, 105,0 mmol) a fost agitată într-un vas etanşat la 100 °C timp de 16 ore. Soluţia a fost concentrată *în vid* pentru a da *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (700 mg, 98%) ca un amestec de epimeri la poziţia adiacentă amidei (tentativă de desemnare stereochimică). ESI-MS m/z calc. 491,12796, găsit 491,7 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

Purificarea *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidei (400 mg, 0,81mmol) prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak IC, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 20 mm din Daicel a dat:

Izomerul care eluează primul (rt = 3,40 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluoro-metoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă **(1,** 150 mg, 74%) (tentativă de desemnare stereochimică). ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,0, 6,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 9,0, 6,7 Hz, 2H), 7,14 - 6,74 (m, 1H), 5,14 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 10,3, 7,9 Hz, 1H), 2,83 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 0,83 (dd, J = 7,7, 2,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 491,12796, găsit 492,2 $(M+1)^+$; 490,3 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al doilea (rt = 4,28 min): Izomerul care eluează al doilea a fost purificat în continuare prin HPLC preparativă cu fază inversă (eluent bazic) pentru a da *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă **(2,** 100 mg, 50%) (tenta-tivă de desemnare stereochimică). ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 7,16 - 6,69 (m, 1H), 5,14 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 10,3, 7,9 Hz, 1H), 2,83 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 0,83 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 491,12796, găsit 492,1 $(M+1)^+$.

Următorul compus a fost făcut utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 1, dar nu a fost efectuată etapa 6 de separare SFC la sfârşitul sintezei, şi compusul a fost izolat ca racemat:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
28	*rac*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 491,12796, găsit 492,0 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 3,12 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 6,99 (td, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,5, 2,5 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,08 - 2,93 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 0,74 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 1, dar utilizând metilamină la 40 °C în etapa 5. Condiţiile utilizate pentru etapa 3 de epimerizare/hidroliză au urmărit condiţiile descrise în Exemplul 11 etapa 5. Purificarea în etapa 6 a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak AS-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
29	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă (vârf care eluează primul prin SFC pe coloană Chiralpak AS-H, rt = 2,00 min)	ESI-MS *m/z* calc. 505,14362, găsit 506,5 $(M+1)^+$; 504,5 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,28 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,60 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,00 (td, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 6,53

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
			(d, J = 74,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,80 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 0,86-0,75 (m, 3H) ppm.
30	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-4,5-dimetil-5-	ESI-MS *m/z* calc. 505,14362, găsit	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,61 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz,
30	(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metilpiridin-2-carboxamidă (vârf care eluează al doilea prinSFC pe coloană Chiralpak AS-H, rt = 3,23 min)	506,5 $(M+1)^+$; 504,5 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,28 minute	1H), 8,13 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H),7,00 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 72,7 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,80 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,72 - 1,68 (m, 3H), 0,86 - 0,75 (m, 3H) ppm.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 1, cu excepţia că 5-amino-2-fluorobenzamidă a fost utilizată ca partener de cuplare în etapa 4, şi etapa 5 a fost omisă. Condiţiile utilizate pentru etapa 3 de epimerizare/hidroliză au urmărit condiţiile descrise în Exemplul 11 etapa 5. Purificarea în etapa 6 a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak AS-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
31	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carboxamidă (vârf care eluează primul prin SFC pe Coloană Chiralpak AS-H, rt = 1,79 min)	ESI-MS *m/z* calc. 508,1233, găsit 507,1 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,22 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,51 (s, 1H), 8,13 (ddd, J = 9,0, 4,5, 2,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,3, 9,0 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 6,68 - 6,35 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 11,0, 7,9 Hz, 1H), 2,79 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,84-0,75 (m, 3H) ppm.
32	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carboxamidă (vârf care eluează al doilea prin SFC pe coloană Chiralpak AS-H, rt = 3,07 min)	ESI-MS *m/z* calc. 508,1233, găsit 507,1 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,22 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,50 (s, 1H), 8,13 (ddd, J = 9,0, 4,4, 2,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,2, 9,0 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 8,8, 7,9, 2,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,68 - 6,32 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 11,0, 7,9 Hz, 1H), 2,79 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,83-0,76 (m, 3H) ppm.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 1, dar utilizând 1,2-dibromoetan catalitic pentru a activa magneziul în etapa 2 şi fără separarea racematului prin SFC chirală în etapa 6:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
33	*rac*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,0 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 3,19 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,55 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 5,5, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 6,90 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,97 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 0,72 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.
34	*rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,1 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 3,15 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,55 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,01 - 6,86 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,74 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,68 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,52 (dd, J = 12,1, 6,9 Hz, 1H), 1,63-1,58 (m, 3H), 1,03 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 3H) ppm.
35	*rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,0 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 3,22 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 8,2, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 9,8, 8,9, 7,5 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 3,62 (dd, J = 12,0, 10,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,91 (dq, J = 11,9, 6,9 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 1, dar utilizând 1,2-dibromoetan catalitic pentru a activa magneziul în etapa 2, şi fără adăugarea de LiOH/EtOH în etapa 3. Purificarea în etapa 6 a fost efectuată prin SFC utilizând o coloană DEAP, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 21,2 mm de la Princeton Chromatography Inc. pe un instrument SFC 100 de la Waters Corp., urmată de SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak AS-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments. Compusul **3a** a fost purificat în continuare prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak OD-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments. Compuşii **38** şi **39** au fost separaţi prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 21,2 mm de la Regis Technologies:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
3a	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe Coloană Chiralpak AS-H, rt = 1,77 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,16 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,71 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 6,71 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 10,7, 2,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,08 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 11,2, 7,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,81 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,75 (dq, J = 7,4, 2,4 Hz, 3H) ppm.
3b	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe Coloană Chiralpak AS-H, rt = 2,79 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,16 minute	

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
36	*rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]-piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe Coloană Chiralpak AS-H, rt = 2,94 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,6 $(M+1)^+$; 454,6 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,06 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,71 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 1,60 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,05 - 0,97 (m, 3H) ppm.
37	*rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe Coloană Chiralpak AS-H, rt = 3,66 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,6 $(M+1)^+$; 454,6 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,06 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,56 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 6,71-6,63 (m, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,54 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,80-2,67 (m, 1H), 1,62 - 1,58 (m, 3H), 1,01 (dt, J = 7,0, 1,9 Hz, 3H) ppm.
38	*rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe Coloană Whelk01, rt = 3,29 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,13 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,58 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,72 - 6,62 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,30 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,06 (dq, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.
39	*rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe coloană Whelk01, rt = 4,09 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,6 $(M+1)^+$; 454,6 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,13 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 1H), 6,75 - 6,64 (m, 2H), 5,66 - 5,61 (m, 1H), 4,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,32 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,09 (dq, J = 11,8, 6,9 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.
40	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe Coloană Chiralpak AS-H, rt = 1,87 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,6 $(M+1)^+$; 454,6 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,09 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,4, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 6,70 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 10,8, 2,5 Hz, 1H), 5,60 - 5,56 (m, 1H), 5,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,01 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,68 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.
41	*rel*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe Coloană Chiralpak AS-H, rt = 2,96 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,09 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 6,70 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 10,7, 2,5 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,01 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,68 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 1, dar utilizând 1,2-dibromoetan catalitic pentru a activa magneziul în etapa 2, şi fără adăugarea de LiOH/EtOH în etapa 3. Purificarea în etapa 6 a fost efectuată prin SFC utilizând o coloană Lux Cellulose-2, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 10 mm de la Fenomenex pe un instrument SFC 100 de la Waters Corp., pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
42	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe coloană Lux Cellulose-2 , rt = 4,18 min)	ESI-MS *m/z* calc. 505,14362, găsit 506,1 $(M+1)^+$; 504,1 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,37 minute	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 0,74 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ppm.
43	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe Coloană Lux Cellulose-2, rt = 4,18 min)	ESI-MS *m/z* calc. 505,14362, găsit 506,1 $(M+1)^+$; 504,1 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,37 minute	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 10,2, 7,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,88 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 0,74 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 1, dar fără adăugarea de LiOH/EtOH în etapa 3. Etapa 4 de cuplare la amidă a fost efectuată utilizând T3P ca agent de activare mai degrabă decât clorură de oxalil. Purificarea în etapa 6 a fost efectuată prin SFC utilizând o coloană Lux i-Cellulose-5, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 10 mm de la Fenomenex pe un instrument SFC 100 de la Waters Corp., pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

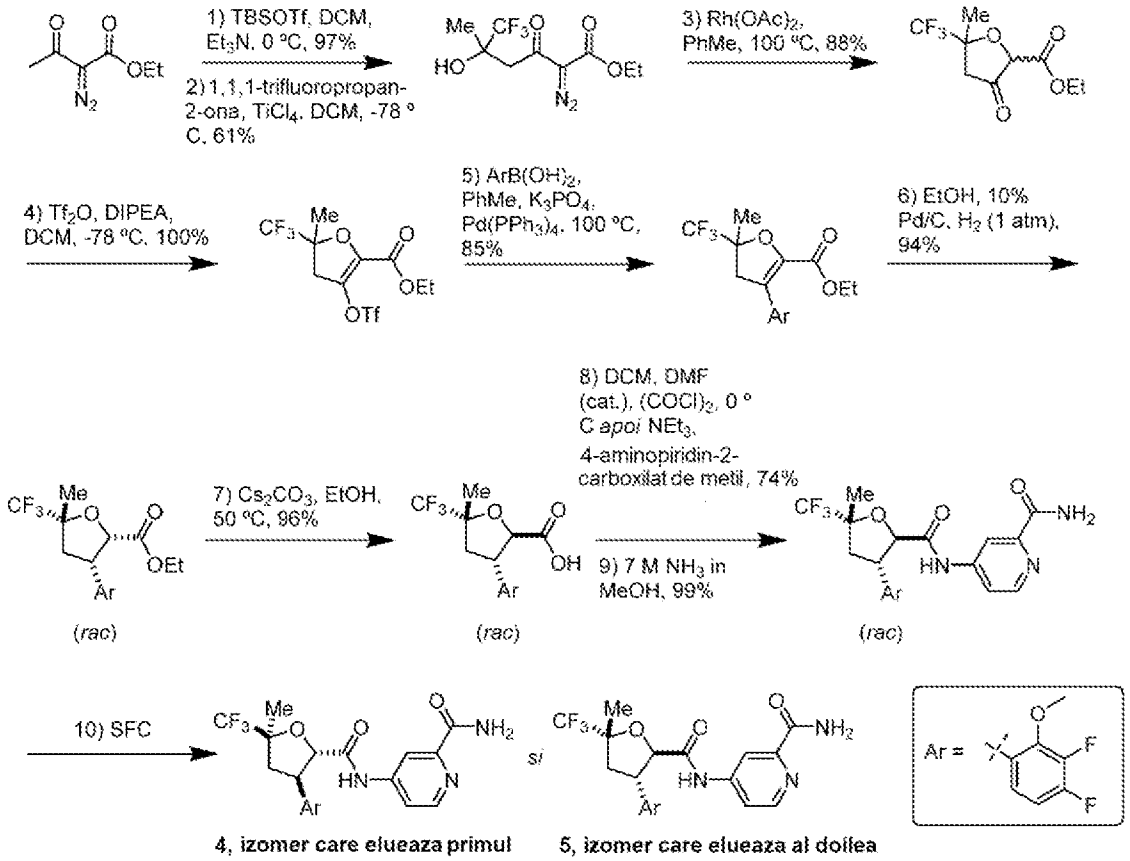
Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
44	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe coloană Lux i-Cellulose-5, rt = 2,65 min)	ESI-MS *m/z* calc. 505,14362, găsit 506,2 $(M+1)^+$; 504,2 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,16 minute	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,37 - 7,01 (m, 2H), 5,11 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,78 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 0,74 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.
45	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe coloană Lux i-Cellulose-5, rt = 3,16 min)	ESI-MS *m/z* calc. 505,14362, găsit 506,1 $(M+1)^+$; 504,2 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,16 minute	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,35 - 7,03 (m, 2H), 5,11 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,78 (dt, J = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 0,74 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 1, cu excepţia că metilamină a fost utilizată în loc de amoniac în Etapa 5. În etapa 6, purificarea a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak AS-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
12	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metilpiridin-2-	ESI-MS m/z găsit 524,5 $(M+1)^+$; Timp de retenţie:	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m,
12	carboxamidă (Izomerul care elueaza primul prin SFC)	3,33 minute	2H), 6,97 (td, J = 73,1, 1,1 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,87 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,97 - 0,84 (m, 3H) ppm.
13	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metilpiridin-2-carboxamidă (Izomerul care elueaza al doilea prin SFC)	ESI-MS m/z găsit 524,5 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 3,33 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,54-8,49 (m, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 6,97 (td, J = 73,1, 1,1 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,87 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,93 - 0,86 (m, 3H) ppm.

Exemplul 2

***rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (4) şi *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (5)**



Etapa 1:

La o soluţie de 2-diazo-3-oxo-butanoat de etil (5,0 g, 31,4 mmol) în DCM (50 mL) agitată la 0 °C a fost adăugată trietilamină (8,05 g, 11,2 mL, 78,8 mmol). TBSOTf (9,24 g, 8,2 mL, 34,3 mmol) a fost adăugat încet şi amestecul de reacţie a fost agitat timp de 30 minute la 0 °C. Amestecul de reacţie a fost

spălat cu soluţie 30% $NaHCO_3$ (200 mL). Stratul organic a fost separat şi spălat cu apă (500 mL) apoi uscat pe $MgSO_4$. Solventul a fost evaporat pentru a da 3-[*terţ*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-but-3-enoat de etil (8,22 g, 97%) care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 2:

O soluţie de 1,1,1-trifluoropropan-2-onă (33,8 g, 27 mL, 301,2 mmol) în DCM (150 mL) a fost agitată la -78 °C şi $TiCl_4$ (56,8 g, 33 mL, 299,2 mmol) a fost adăugată în picătură. Reacţia a fost ţinută la -78 °C pentru 10 min înainte ca o soluţie de 3-[*terţ*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-but-3-enoat de etil (64 g, 236,7 mmol) în DCM (150 mL) să fie adăugat în picătură. Reacţia a fost ţinută la -78 °C timp de 1 oră apoi o soluţie saturată de NaHCOs a fost adăugată şi amestecul a fost diluat cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe $MgSO_4$, concentrat *în vid* şi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (0 până la 30% EtOAc în hexan) pentru a da 2-diazo-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-metil-3-oxo-hexanoat de etil (39 g, 61%) ca lichid galben pal. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,92 (s, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

Etapa 3:

Acetat de rodiu (II) (643 mg, 1,45 mmol) a fost încărcat într-un balon cu două gâturi uscat în cuptor. Toluen (970 mL) a fost adăugat şi soluţia a fost agitată la 100 °C pentru 10 minute. Soluţia a fost pe scurt ridicată de pe baia de ulei în timp ce o soluţie de 2-diazo-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-metil-3-oxo-hexanoat de etil (39 g, 145,4 mmol) în toluen (200 mL) a fost adăugată în picătură, şi reacţia a fost încălzită la reflux pentru 1 oră. Amestecul de reacţie a fost filtrat prin hârtie de filtru şi filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a da 5-metil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (30,89 g, 88%). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,68 (s, 1H), 4,35 - 4,17 (m, 2H), 2,89 (d, J = 18,8, 1H), 2,58 (d, J = 18,8, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,2, Hz, 3H) ppm.

Etapa 4:

Trifluoroanhidridă metansulfonică (6,0 mL, 35,7 mmol) a fost adăugată în picătură la o soluţie de 5-metil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (6,5 g, 27,1 mmol) şi DIPEA (14 mL, 80,4 mmol) în DCM (150 mL) la -78 °C şi reacţia a fost agitată 2,5 ore înainte să fie adăugată soluţie apoasă saturată de NH_4Cl (75 mL). Amestecul a fost încălzit la temperatura ambiantă, straturile au fost separate, şi stratul apos a fost extras cu DCM (2 × 30 mL). Extractele organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (10,1 g, 100%) care a fost utilizat direct în reacţia următoare.

Etapa 5:

La o soluţie agitată de acid (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)boric (2,0 g, 10,6 mmol) şi 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (3 g, 7,90 mmol) în toluen (80 mL) a fost adăugat K_3PO_4 (13 mL de 2 M aq., 26,0 mmol). Amestecul a fost degazat cu N_2 pentru 20 minute înainte ca $Pd(PPh_3)_4$ (466 mg, 0,40 mmol) să fie adăugat şi apoi încălzit la 100 °C timp de 1 oră. Amestecul a fost filtrat prin strat de celite, filtratul a fost diluat cu apă (50 mL) şi stratul apos a fost extras cu EtOAc (50 × 2 mL). Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$), filtrat şi evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (SiO_2, 0-2% EtOAc în hexan) pentru a da 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carbo-xilat de etil (2,5 g, 85%) ca lichid galben deschis. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,87 (pd, J = 8,8, 6,2 Hz, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,42 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 366,089, găsit 367,2 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

EtOH (200 mL) a fost adăugat la 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (5,51 g, 15,0 mmol) şi Pd/C (10 g. % încărcare, 2,2 g, 2,067 mmol). Amestecul a fost degazat şi agitat sub un balon de H_2 pentru 96 ore. Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare, solidele spălate cu EtOH (50 mL) şi filtratul este concentrat *în vid.* O altă porţie de Pd/C (10 g. % încărcare, 2,2 g, 2,07 mmol) a fost adăugată la reziduu urmată de EtOH (200 mL) şi amestecul de reacţie a fost agitat sub un balon de H_2 la temperatura ambiantă pentru 24 ore. Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare, solidele au fost spălate cu EtOH (50 mL) şi filtratul este concentrat *în vid.* O altă porţie de Pd/C (10 g. % încărcare, 2,2 g, 2,07 mmol) a fost adăugată la reziduu urmată de EtOH (200 mL) şi amestecul de reacţie a fost agitat sub un balon de H_2 la temperatura ambiantă pentru 4 zile. Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare, solidele au fost spălate cu EtOH (50 mL) şi filtratul este concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (5,19 g, 94%) ca solid alb, şi ca diastereomer unic. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,89 - 6,86 (m, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 4,93 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,23 (dt, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 2,82 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,04 (dd, J = 12,0, 6,7 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm; ^{19}F RMN (471 MHz, Cloroform-d) δ -80,15, -136,84 (d, J = 19,4 Hz), -154,77 (d, J = 19,6 Hz) ppm.

Etapa 7:

rac-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carboxilat de etil (5,19 g, 14,09 mmol) a fost dizolvat în etanol (100 mL). Carbonat de cesiu (7,1 g, 21,8 mmol) a fost adăugat şi suspensia a fost agitată la 50 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* şi reziduul partiţionat între HCl 1M şi MTBE. Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras de două ori cu MTBE. Extractele organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (5,11 g, 96%) ca ulei incolor, ca diastereomer unic. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,99 - 6,96 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,68 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,90 (ddd, J = 12,0, 10,6, 8,2 Hz, 1H), 2,58 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H) ppm; ^{19}F RMN (471 MHz, Cloroform-d) δ -81,56, -136,40 (d, J = 19,6 Hz), -153,60 (d, J = 19,5 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 340,0734, găsit 339,5 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (1,5 g, 4,41 mmol) în DCM (30 mL) răcit la -10 °C a fost adăugată DMF (5 µL, 0,065 mmol) urmată de clorură de oxalil (620 µL, 7,11 mmol). Reacţia a fost agitată pentru 4 ore, permiţându-i să se încălzească la temperatura ambiantă înainte să fie adăugată în plus clorură de oxalil (300 µL, 3,55 mmol). Reacţia a fost agitată pentru încă o oră înainte să fie concentrată *în vid*. Reziduul a fost dizolvat în DCM (30 mL) şi soluţia a fost răcită într-o baie de gheaţă. TEA (600 µL, 4,31 mmol) şi 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (663,7 mg, 4,36 mmol) au fost adăugate secvenţial şi amestecul rezultant a fost agitat timp de 30 minute înainte să fie stins cu MeOH şi concentrat *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (40 g SiO_2, 0 până la 60% acetat de etil în heptan, încărcat în DCM) a dat *rac*-(2R,3S,SR)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat metil (827,6 mg, 74%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J = 8,0, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (td, J = 9,1, 7,3 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,99 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,83 (td, J = 11,4, 8,3 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 13,1, 8,2 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 474,1214, găsit 474,7 $(M+1)^+$ şi 473,2 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

rac-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (1,9 g, 4,01 mmol) a fost dizolvat în amoniac metanolic (20 mL de 7 M, 140,0 mmol) şi reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte. Amoniac metanolic suplimentar (5 mL de 7 M, 35,0 mmol) a fost adăugat şi reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă încă 3 ore înainte să fie concentrată *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carbo-xamidă (1,94 g, 99%). ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 8,3, 5,7, 2,3 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 9,9, 8,9, 7,5 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,92 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,62 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 12,8, 8,2 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 459,12173, găsit 460,2 $(M+1)^+$ şi 458,3 $(M-1)^-$.

Etapa 10:

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-Difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (1,9 g, 3,89 mmol) a fost separată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 21,2 mm de la Regis Technologies pentru a da doi izomeri individuali care au configuraţie absolută necunoscută:

Izomerul care eluează primul (rt = 5,05 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă **(4,** 724 mg, 38%); ESI-MS *m/z* calc. 459,12173, găsit 460,2 $(M+1)^+$ şi 458,3 $(M-1)^-$. ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J = 8,2, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 6,86 (td, J = 9,3, 7,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 12,2, 10,4, 8,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,22 (s, 1H), 2,49 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,27 (dd, J = 12,8, 8,2 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H) ppm.

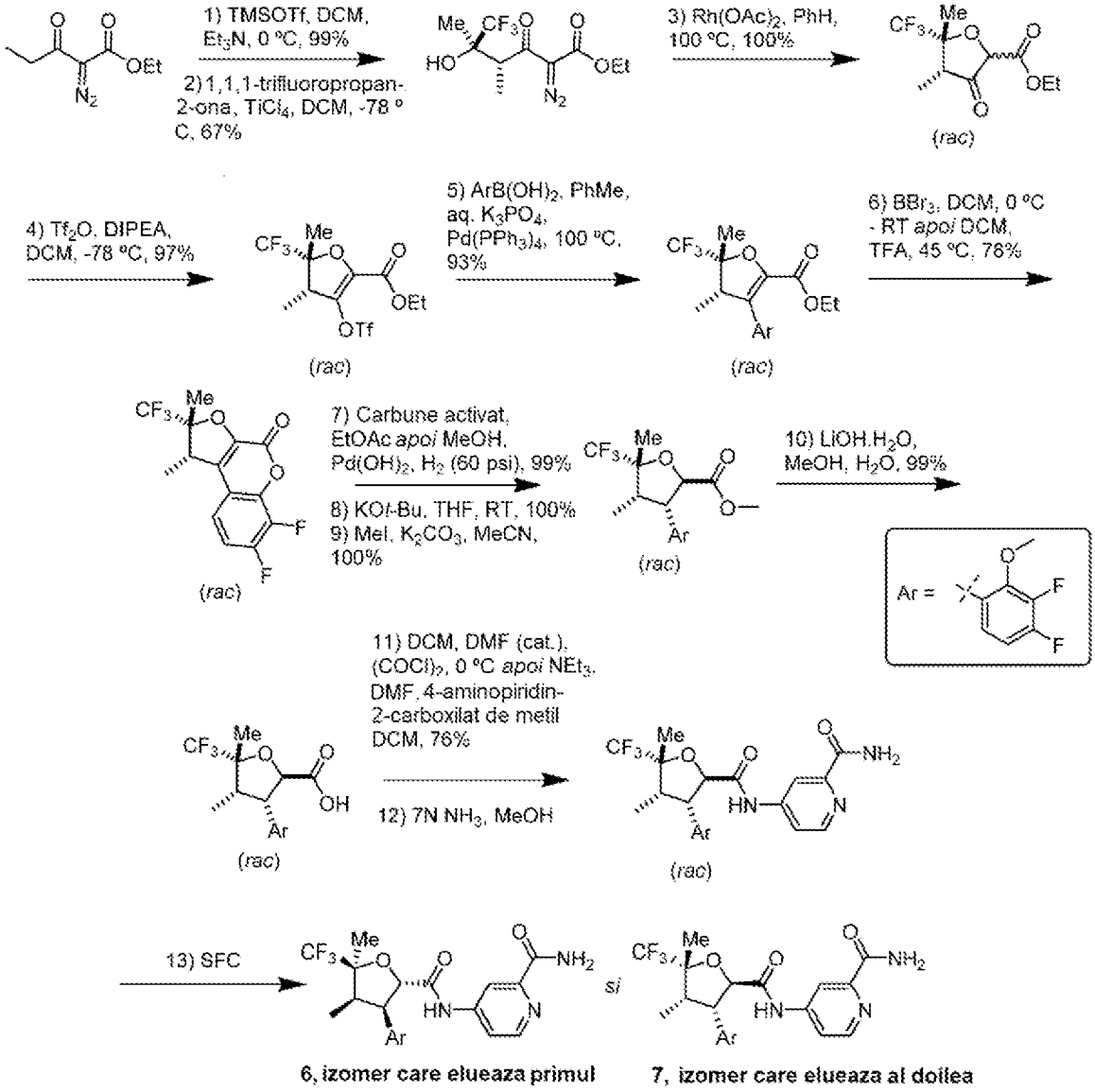
Izomerul care eluează al doilea (rt = 7,36 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluo-ro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piri-din-2-carboxamidă (5, 749 mg, 39%); ESI-MS *m/z* calc. 459,12173, găsit 460,2 $(M+1)^+$ şi 458,3 $(M-1)^-$. ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 8,3, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 6,86 (td, J = 9,4, 7,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 12,0, 10,4, 8,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,49 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,27 (dd, J = 12,9, 8,2 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H) ppm.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise Exemplul 2, cu excepţia că 5-amino-2-fluorobenzamidă a fost utilizată ca partener de cuplare în etapa 8, şi etapa 9 a fost omisă:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
46	*rel*-(2*S*,3R,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe coloană Whelk01, rt = 0,90 min)	ESI-MS *m/z* calc. 476,11707, găsit 477,1 $(M+1)^+$; 475,3 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,09 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,44 (s, 1H), 8,18 (ddd, J = 9,0, 4,4, 2,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 11,3, 9,0 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 8,8, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 3,82 (td, J = 11,4, 8,3 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H) ppm.
47	*rel*-(2R,3S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe coloană Whelk01, rt = 1,35 min)	ESI-MS *m/z* calc. 476,11707, găsit 477,1 $(M+1)^+$; 475,3 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,09 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,42 (s, 1H), 8,18 (ddd, J = 9,0, 4,4, 2,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 11,2, 9,0 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 8,1, 5,5, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 9,1,7,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 3,82 (td, J = 11,4, 8,3 Hz, 1H), 2,57 (t, J =12,5 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 13,1, 8,2 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H) ppm.

Exemplul 3

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (6) şi (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (7)



Etapa 1:

NEt_3 (7,7 mL, 55,2 mmol) a fost adăugat la o soluţie de 2-diazo-3-oxo-pentanoat de etil (6,69 g, 39,3 mmol) în DCM (80 mL) cu agitare la 0 °C sub azot. Trifluorometansulfonat de trimetilsilil (8,5 mL, 47,0 mmol) a fost adăugat în picătură în 5 minute şi amestecul a fost agitat pentru încă 30 minute la 0 °C. Amestecul de reacţie a fost diluat cu pentan (100 mL), straturile au fost separate şi faza organică a fost spălată cu bicarbonat de sodiu apos diluat (100 mL) şi saramură (100 mL). Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$), şi concentrat *în vid* pentru a da (Z)-2-diazo-3-trimetilsililoxi-pent-3-enoat de etil (9,4 g, 99%) ca ulei roşu. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 5,33 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,22 (s, 9H) ppm.

Etapa 2:

La o soluţie de 1,1,1-trifluoropropan-2-onă (8 mL, 89,4 mmol) în DCM (80 mL) agitată la -78 °C a fost adăugat $TiCl_4$ (70 mL de 1 M în DCM, 70,00 mmol) *prin* canula. La soluţia rezultată, o soluţie de (Z)-2-diazo-3-trimetilsililoxi-pent-3-enoat de etil (36,1 g de 31,3 %g/g, 46,6 mmol) în 40 mL de DCM a fost adăugată în picătură în 15 minute. După 100 minute reacţia a fost cu grijă stinsă cu apă, permiţând ca temperatura să crească încet, şi apoi a fost extrasă cu DCM. Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate, şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (330 g SiO_2, 0 până la 20% EtOAc în heptan) a dat 2-diazo-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoat de etil (8,82 g, 67%), care a fost depozitat ca soluţie în toluen. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 1,43 (q, J = 1,2 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (dq, J = 7,0, 1,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 282,08273, găsit 283,1 $(M+1)^+$; 281,0 $(M-1)^-$.

Etapa 3:

O soluţie de tetraacetat de rodiu (245 mg, 0,55 mmol) în benzen (32 mL) a fost încălzită la reflux pentru 10 min înainte ca o soluţie de 2-diazo-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoat de etil (10 g, 35,4 mmol) în benzen (13 mL) a fost adăugată încet prin pâlnie de adăugare în timp ce se menţine la reflux pentru 60 minute. Amestecul a fost apoi concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (9,0 g, 100%) ca reziduu colorat verde conţinând catalizator rezidual, şi ca un amestec de epimeri la poziţia lângă ester. Acest material a fost utilizat fără purificare suplimentară. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,83 - 4,57 (m, 1H), 4,38 - 4,16 (m, 2H), 2,60 (dddd, J = 9,3, 8,2, 5,6, 1,4 Hz, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (ddq, J = 6,4, 4,1, 1,9 Hz, 3H) ppm.

Etapa 4:

La o soluţie agitată de *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carboxilat de etil (48 g, 188,83 mmol) în DCM (400 mL) agitată la -78 °C a fost adăugată DIPEA (29,680 g, 40 mL, 229,64 mmol). O soluţie de trifluorometansulfonat de trifluorometilsulfonil (53,440 g, 32 mL, 189,41 mmol) în DCM (200 mL) a fost adăugat la amestecul de reacţie la aceeaşi temperatură în 1h. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 30 minute la 0 °C înainte să fie stins cu 100 mL soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$. Stratul organic a fost separat şi stratul apos a fost extras cu DCM (160 mL). Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid* pentru a da *rac*-(4*R*,5*R*)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (71 g, 97%). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,38-4,32 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,37-1,33 (m, 6H) ppm.

Etapa 5:

La o soluţie agitată de *rac*-(4*R*,5*R*)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-4-(trifluoro-metilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (26 g, 67,311 mmol) în toluen (130,00 mL) a fost adăugat acid (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)boric (14 g, 74,5 mmol) urmat de K_3PO_4 (100 mL de 2 M, 200,00 mmol) sub o atmosferă de argon. Reacţia a fost degazată înainte ca tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (4 g, 3,46 mmol) să fie adăugat. După degazare suplimentară, reacţia a fost încălzită la 100 °C timp de 2 ore. Reacţia a fost diluată în apă şi stratul apos a fost extras cu EtOAc (2 x100 mL). Straturile organice combinate au fost concentrate *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0 până la 10% EtOAc în heptan) a dat 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (24,4 g, 93%) ca amestec diastereomeric 6:1, cu izomerul major crezut a fi *rac*-(4*R*,5*R*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil. Izomer major: ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,88 - 6,79 (m, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,06 (dd, J = 5,4, 2,7 Hz, 3H) ppm. Izomer minor ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,88 - 6,79 (m, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,88(s, 3H), 3,76-3,71(m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,99 (dd, J = 5,4, 2,7 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 380,1047, găsit 381,02 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

La o soluţie răcită cu gheaţă de 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (110 g, 243,0 mmol) în DCM (360 mL) a fost adăugat BBr_3 (370 mL de 1 M, 370,0 mmol) în picătură. După terminare amestecul a fost stins prin adăugarea de apă şi soluţie apoasă de bicarbonat de sodiu, stratul apos a fost extras cu DCM şi straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid*. Reziduul a fost dizolvat în DCM (430 mL) la temperatura ambiantă şi a fost adăugat TFA (40 mL, 519,2 mmol), apoi reacţia a fost încălzită până la 45 °C. După terminare, amestecul a fost stins prin adăugarea de soluţie apoasă de bicarbonat de sodiu şi stratul apos a fost extras cu DCM, uscat ($MgSO_4$) şi concentrat *în vid* pentru a da produsul dorit într-un amestec de diastereomeri 5:1. Recristalizarea a fost efectuată prin solubilizarea brutului în cea mai mică posibil cantitate de DCM şi adăugarea unui strat de heptan deasupra acestei soluţii (difuzie lichid-lichid). După aprox. 1 oră, au fost obţinute 56,5 g (d.r. 97:3 syn:anti) din prima şi a doua cristalizare, şi au fost obţinute încă 4,6 g (d.r. 96:4 syn:anti) din a treia cristalizare. Primul până la al treilea lot au fost combinate pentru a da 6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-onă (61 g, 78%), cu izomerul major crezut pentru a fi *rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-onă. ESI-MS *m/z* calc. 320,04718, găsit 321,5 $(M+1)^+$; 319,6 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

rac-(1*S*,2*R*)-6,7-Difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-onă (30 g, 93,69 mmol) a fost dizolvată în EtOAc (400 mL) şi agitată cu cărbune activat (6 g, 499,6 mmol) (0,2 g/g de substrat) la temperatura ambiantă pentru 4 ore şi 30 minute. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celite, spălat cu EtOAc. Filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a da un solid alb. Solidul alb a fost suspendat în MeOH (600 mL) şi adăugat la o suspensie de $Pd(OH)_2$ (13,62 g de 20% g/g, 19,40 mmol) în MeOH (150 mL) într-o sticlă Parr de 2,25 L. Amestecul rezultat a fost agitat în hidrogenator Parr sub o presiune de hidrogen de 60 psi peste noapte. Suspensia a fost filtrată prin celite sub o atmosferă de azot, clătită cu MeOH şi apoi cu EtOAc, şi filtatele rezultate au fost concentrate *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-

(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de me-til (32,75 g, 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,05 (ddq, J = 9,4, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 10,0, 9,0, 7,6 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,01 - 2,86 (m, 1H), 1,50 (q, J = 1,2 Hz, 3H), 0,89 (dq, J = 7,6, 1,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 354,08905, găsit 353,3 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

O soluţie de *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (60,8 g, 171,6 mmol) în THF (620 mL) a fost răcită la 1 °C, şi *terţ*-butoxid de potasiu (65,0472 g, 579,7 mmol) a fost adăugat în 10 minute, menţinând temperatura internă sub 10 °C. Amestecul a fost agitat la 0 °C pentru încă 5 min, şi apoi amestecul a fost încălzit puţin. Când temperatura a atins 13 °C, reacţia a fost răcită din nou cu o baie cu gheaţă înainte de adăugarea de HCl 2 M (365 mL, la pH 1), menţinând temperatura internă sub 15 °C. A fost adăugată apă (300 mL), straturile au fost separate, şi stratul apos a fost extras cu EtOAc (110 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (300 mL), uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*, 5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (58,22 g, 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,00 (ddd, J = 8,4, 5,6, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (ddd, J = 10,1, 8,8, 7,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 10,5, 7,6 Hz, 1H), 2,83 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,59 (q, J = 1,2 Hz, 3H), 0,76 (dq, J = 7,2, 2,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 340,0734, găsit 339,0 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (58,39 g, 171,6 mmol) în acetonitril (300 mL) a fost adăugat K_2CO_3 (82,6 g, 597,7 mmol) şi MeI (37 mL, 594,3 mmol). Reacţia a fost încălzită la 80 °C (temperatură internă atinsă 61 °C) timp de 5 ore înainte să fie răcită la temperatura ambiantă şi diluată cu DCM (350 mL). Amestecul a fost filtrat, s-a spălat turta de filtru cu mai mult DCM (350 mL) şi filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (64,7 g, 100%) ca un ulei portocaliu conţinând o cantitate reziduală de K_2CO_3. Acest material a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,91 (ddd, J = 7,6, 5,7, 1,9 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 9,1, 7,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,2, 8,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,72 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,62 (q, J = 1,2 Hz, 3H), 0,76 (dq, J = 7,5, 2,4 Hz, 3H) ppm.

Etapa 10:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (63,2 g, 171,6 mmol) a fost dizolvat în MeOH (500 mL) şi apă (300 mL). $LiOHH_2O$ (14,8882 g, 354,8 mmol) a fost adăugat şi amestecul rezultant a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. MeOH a fost îndepărtat *în vid* şi amestecul a fost diluat în MTBE (320 mL). A fost adăugat HCl 2 M (440 mL) pentru a ajunge la pH 1, straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras de două ori cu MTBE (100 mL). Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtratE şi concentratE *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (60,3 g, 99%) ca un ulei portocaliu. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 7,40 - 6,82 (m, 2H), 4,96 (dd, J = 15,5, 10,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,67 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 3H), 0,77 - 0,63 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 354,08905, găsit 353,1 $(M-1)^-$.

Etapa 11:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (158,6 g, 447,7 mmol) şi DMF (135 µL, 1,74 mmol) în DCM (1,5 L) agitată la 0 °C sub azot a fost adăugată clorură de oxalil (79 mL, 905,6 mmol) prin pâlnie de adăugare, în 30 minute. La jumătatea adăugării baia cu gheaţă a fost îndepărtată şi amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă în restul adăugării. Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă încă 1 oră înainte de a fi evaporat *în vid.* Reziduul a fost dizolvat în DCM (700 mL) şi adăugat prin pâlnie de adăugare la o soluţie de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (81,5 g, 535,7 mmol), DMF (135 µL, 1,744 mmol) şi Et_3N (95 mL, 681,6 mmol) în DCM (780 mL) agitată la -10 °C. Rata de adăugare a fost controlată astfel încât să se menţină temperatura internă sub 5 °C (~15 minute). După adăugare, amestecul a fost diluat în apă (600 mL), straturile au fost separate şi faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu DCM (100 mL). Solidul format la interfaţa dintre straturi a fost colectat prin filtrare pentru a furniza un produs filtrat dorit (43,2g). Filtratul a fost spălat suplimentar cu apă (600 mL), uscat ($MgSO_4$), filtrat şi concentrat *în vid.* Reziduul a fost suspendat în MeOH (360 mL) şi agitat rapid pentru 20 minute. Amestecul a fost filtrat şi solidul a fost spălat cu MeOH şi uscat sub vid timp de 30 minute. Acest material a fost combinat cu produsul obţinut anterior pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (166,2 g, 76%) ca solid

alb. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (qd, J = 9,2, 6,3 Hz, 2H), 5,11 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 10,2, 7,7 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,77 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,81 - 0,65 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 488,13705, găsit 489,6 $(M+1)^+$; 487,6 $(M-1)^-$.

Etapa 12:

Amoniac metanolic (3 L de 7 M, 21,00 mol) a fost adăugat la *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*, 5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (166 g, 339,9 mmol) şi reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul a fost concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (173 g) ca un solid alburiu, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,6 $(M+1)^+$; 472,6 $(M-1)^-$.

Etapa 13:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (670 mg, 1,415 mmol) a fost purificat prin SFC chirală (utilizând o coloană (R'R) Whelk O-1, dimensiunea particulei 3-5µm, 5,0 cm x 3,0 mm de la Regis Technologies cu Solvent A: CO_2 lichid [58-60 bar/40 °C; Solvent B: metanol de grad HPLC cu 20 mM NH_3 pe un instrument UPC2-SFC de la Waters Corp.) pentru a da:

Izomerul care eluează primul: (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxami-dă (6, 198 mg): ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,2, 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 9,9, 8,9, 7,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,84 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,86 (dq, J = 7,4, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,6 $(M+1)^+$; 472,7 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al doilea: (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (7, 195 mg): ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 8,2, 5,7, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 9,9, 8,8, 7,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 10,4, 7,9 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,70 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,72 (dq, J = 7,6, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,6 $(M+1)^+$; 472,8 $(M-1)^-$.

Stereochimia absolută a **6** şi **7** a fost determinată prin cristalografie cu raze X pe un singur cristal a **7.**

Compusul 7 - Formă solidă A

Cristalizarea compusului **7** în metanol la 60 °C a produs o formă cristalină a compusului **7,** la care se face referire în acest document ca Forma A. Forma A a fost caracterizată prin XRPD, TGA, şi analiză DSC.

Tiparul XRPD al Formei A este reprezentat în Figura 1, şi datele corespun-zătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Unghi (° 2θ ± 0,2)	**Intensitate Rel. (%)**
7,3	19,9
9,9	28,3
13,9	100,0
15,7	20,1
19,0	50,4
20,1	31,8
20,3	19,3
25,4	14,7

Termograma TGA a Formei A este reprezentată în Figura 2 şi prezintă pierdere în greutate neglijabilă de la temperatura ambiantă până la degradarea termică.

Termograma DSC a Formei A este reprezentată în Figura 3 şi prezintă un debut al topirii la 186 °C cu un maxim la 187 °C.

Compusul 7 - Formă solidă B

Compusul 7 a fost dizolvat în acetat de etil (6 volume) la 68 °C. Amestecul a fost răcit la 50 °C într-o oră, şi *n*-heptan (6 volume) a fost adăugat în 5 ore. Amestecul a fost apoi răcit la 20 °C în încă 5 ore şi menţinut peste noapte. Materialul solid rezultat a fost filtrat, spălat cu heptan (3 volume), şi uscat pentru a produce o formă cristalină a compusului 7, la care se face referire în acest document ca Forma B. Forma

B a fost caracterizată prin XRPD, RMN în stare solidă (^{13}C şi ^{19}F), TGA, DSC, IR, şi analiză cu raze X pe un singur cristal.

Tiparul XRPD al Formei B este reprezentat în Figura 4, şi datele corespun-zătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Unghi (° 2θ ± 0,2)	**Intensitate Rel. (%)**
7,6	11,3
9,2	10,5
12,0	10,0
12,8	36,7
14,1	59,3
15,1	24,0
15,2	39,4
16,2	23,9
16,9	31,9
17,6	15,1
18,4	63,1
18,5	100,0
18,7	51,7
19,3	64,2
20,3	64,6
21,7	11,6
22,0	29,3
22,2	29,7
22,9	15,1
23,6	27,3
24,0	10,9
24,2	16,8
25,2	30,0
26,9	15,6
27,0	10,7
27,4	17,0
28,6	10,8
28,9	20,9

5

Spectrul ^{13}C RMN în stare solidă al Formei B este reprezentat în Figura 5, şi datele corespunzătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Deplasare chimică [ppm]	**Intensitate Rel. (%)**
172,5	23,1
172,1	29,4
168,5	18,8
168,3	17,8
168,0	20,1
151,5	36,8
148,3	100,0
147,8	35,0
127,7	83,3
122,7	70,4
116,6	53,1
115,1	44,5
110,6	51,6
86,5	13,0
80,2	60,4
63,2	42,3
44,3	99,1
23,0	51,8
13,1	51,7

Spectrul ^{19}F RMN în stare solidă al Formei B este reprezentat în Figura 6, şi datele corespunzătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Deplasare chimică [ppm]	Intensitate Rel.
-137,1	12,5
-152,8	5,8

Termograma TGA a Formei B este reprezentată în Figura 7 şi prezintă pierdere în greutate neglijabilă de la temperatura ambiantă până la degradarea termică.

Termograma DSC a Formei B este reprezentată în Figura 8 şi prezintă un debut al topirii la 182 °C cu un maxim la 183 °C.

Spectrul IR al Formei B este reprezentat în Figura 9 şi include maxime la 3501, 3356, 1684, 1565, 1505, şi 1122 cm^{-1}.

Cristale având Forma B au fost crescute pentru analiză cu raze X pe un singur cristal prin dizolvarea a 1 mg de material compus 7 în 500 µL etanol, care a fost lăsat să se evapore încet în câteva zile. Graficul elipsoidei termice, la 50% probabilitate, este reprezentat în Figura 10, şi parametrii celulei unitare sunt raportaţi în următorul tabel:

Sistem Cristal:	Ortorombic
Grup spaţial:	$P2_12_12_1$
a (Å)	7,3929(2)
b (Å)	14,5827(4)
c (Å)	18,9312(6)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V ($Å^3$)	2040,94(10)
Z	4
Temperatură	100K

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei din exemplul 3 şi au fost separaţi prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Regis Technologies:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
8	(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC, rt = 3,76 min)	ESI-MS *m/z* găsit 488,35 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 3,355 minute	^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 5,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 10,4, 7,5 Hz, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 2,76 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,74 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 3H) ppm.
9	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC, rt = 8,22 min)	ESI-MS m/z găsit 488,35 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 3,355 minute	^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 5,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 2,76 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,74 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 3H) ppm.

Compusul 9 - Formă solidă A

O formă cristalină a compusului 9, la care se face referire în acest document ca Forma A, a fost obţinută şi a fost caracterizată prin analiză cu raze X pe un singur cristal. Cristale având Forma A au fost crescute pentru analiză cu raze X pe un singur cristal prin dizolvarea a ~1 mg de material compus 9 în 350 µL de soluţie 10/90 diclorometan/dicloroetan, care a fost apoi difuzată în vapori cu pentan în câteva zile. Graficul elipsoidei termice, la 50% probabilitate, este reprezentat în Figura 11, şi parametrii celulei unitare sunt raportaţi în următorul tabel:

Sistem Cristal:	Ortorombic
Grup spaţial:	I222
a (Å)	12,0172(5)
b (Å)	15,6682(6)
c (Å)	24,1406(11)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å^3)	4545,4(3)
Z	8
Temperatură	100K

Următorul compus a fost făcut din acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic, care poate fi obţinut prin separarea enantiomerilor 6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-onei obţinute în Etapa 6 utilizând condiţiile SFC descrise în Etapa 1 din exemplul 23, şi utilizând materialul rezultat pur optic în etapele 7 şi 8 din exemplul 3, printr-o metodă similară celei descrise în Etapele 9-12 din exemplul 3, utilizând CD_3I în loc de MeI în Etapa 9:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
26	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]- 4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă	ESI-MS m/z găsit 477,6 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 3,24 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 9,6, 6,2 Hz, 2H), 5,10 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 10,2, 7,7 Hz, 1H), 2,78 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,73 (d, J = 7,5 Hz, 3H) ppm.

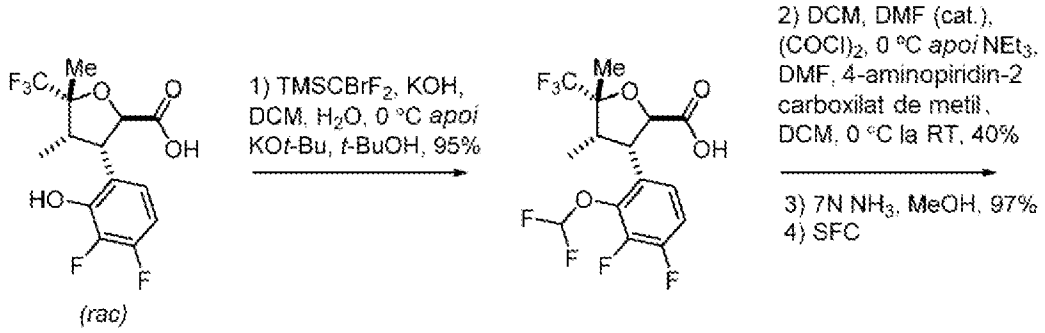
Următorii compuşi au fost preparaţi prin metode similare cu metodele descrise aici:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
48	4-[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,70 (dd, J = 5,4, 1,9 Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 6,99 (q, J = 9,1 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,98 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 0,75 (br d, J = 6,7 Hz, 3H) ppm.
49	4-[[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (br d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 2,2, 5,5 Hz, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 4,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,93 (dd, J = 9,1, 13,0 Hz, 1H), 2,99 (br qd, J = 6,7,

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
			12,7 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,98 (br d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm.
50	4-[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 473,4, găsit 474,2 $(M+H)^+$; Timp de retenţie: 8,9 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,83 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 7,84 (br d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 5,80 (br d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 3,41 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Exemplul 4

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (10) şi (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (11)



10, izomer care elueaza primul **11, izomer care elueaza al doilea**

Etapa 1:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (9,30 g, 27,33 mmol, preparat cum s-a descris în Exemplul 3, Etapa 8) în DCM (50 mL) agitată la 0 °C a fost adăugată o soluţie de KOH (18,4 g, 328,0 mmol) în H_2O (50 mL) şi soluţia a fost agitată viguros. [Bromo(difluoro)metil]-trimetil-silan (22,5 g, 110,8 mmol) a fost adăugat şi agitarea a continuat la această temperatură. După consumarea completă a materiei prime, amestecul a fost acidulat prin adăugarea de HCl 1N, extras cu DCM şi concentrat *în vid.* Uleiul rezultant a fost dizolvat în *terţ*-butanol (50 mL) la temperatura ambiantă şi a fost adăugat KOt-Bu (7,5 g, 66,84 mmol). După conversia completă amestecul a fost acidulat cu HCl 1N, diluat cu DCM, straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras. Faza organică a fost spălată cu apă, concentrat *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorome-til)-tetrahidrofuran-2-carboxilic (10,10 g, 95%) care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 2:

La o soluţie răcită cu gheaţă de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (10,10 g, 25,88 mmol) în DCM (100 mL) agitată

la 0 °C, DMF (400 µL, 5,17 mmol) şi a fost adăugată clorură de oxalil (4,85 mL, 55,60 mmol). Amestecul a fost încălzit la temperatura ambiantă în 30 min înainte de a fi concentrat *în vid.* Solidele au fost dizolvate în DCM (80 mL) şi DMF (400 µL, 5,17 mmol) şi soluţia a fost adăugată la o soluţie răcită cu gheaţă de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (4,05 g, 26,62 mmol) şi NEt_3 (4,5 mL, 32,29 mmol) în DCM (80 mL). Reacţia a fost încălzită la temperatura ambiantă în 2 ore apoi stinsă prin adăugarea de apă (1 picătură) şi MeOH (2 mL) şi concentrată *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (4 g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în eter de petrol) a dat *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (5,4 g, 40%). ESI-MS *m/z* calc. 524,1182, găsit 523,6 $(M-1)^-$.

Etapa 3:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (5,50 g, 10,49 mmol) a fost dizolvat în MeOH (300 mL) şi amoniac metanolic (300 mL de 3,37 M, 1,01 mol) şi agitat la temperatura ambiantă peste noapte înainte ca amestecul de reacţie să fie concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluoro-metoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]ami-no]piridin-2-carboxamidă (**115**, 5,18 g, 97%). ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 2H), 6,83 (td, J = 73,1, 1,0 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 2,73 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,78 - 0,72 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 509,11856, găsit 510,5 $(M+1)^+$; 508,6 $(M-1)^-$.

Etapa 4:

Purificarea *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidei (82 mg, 0,1562 mmol) prin SFC chirală [Sistem: coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Regis Technologies, MeOH, 20 mM NH_3] a dat:

Izomerul care eluează primul: (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piri-din-2-carboxamidă (**10,** 23 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 2H), 6,97 (td, J = 73,1, 1,0 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,3, 8,1 Hz, 1H), 2,87 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 0,94 - 0,81 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 509,11856, găsit 510,4 $(M+1)^+$; 508,4 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al doilea: (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**11,** 28 mg, 70%). ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 2H), 6,97 (td, J = 73,1, 1,0 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,3, 8,1 Hz, 1H), 2,87 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 0,94 - 0,81 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 509,11856, găsit 510,4 $(M+1)^+$, 508,4 $(M-1)^-$.

Stereochimia absolută a **10** şi **11** a fost determinată prin cristalografie cu raze X pe un singur cristal a **11.**

Compusul 11 - Formă solidă A

Compusul 1**1** a fost suspendat în apă distilată, suspensia a fost agitată la 37 °C pentru 24 ore, după care suspensia a fost centrifugată pe filtru. Solidul rezultat a fost uscat la 60 °C peste noapte într-un cuptor cu vid pentru a da o formă cristalină a compusului **11,** la care se face referire în acest document ca Forma A. Forma A a fost caracterizată prin analiza XRPD.

Tiparul XRPD al Formei A este reprezentat în Figura 12, şi datele corespunzătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Unghi (° 2θ ± 0,2)	**Intensitate Rel. (%)**
7,1	12,0
7,3	29,0
10,1	43,2
13,7	100,0
14,1	76,7
16,0	23,0
16,3	65,6
17,6	10,3
18,5	17,0
18,9	11,5
20,0	46,5

Unghi (° 20 ± 0,2)	Intensitate Rel. (%)
20,4	18,5
21,5	15,2
23,7	22,9
24,8	27,3
25,7	12,7
26,1	13,9

Compusul 11 - Formă solidă B

Compusul 11 a fost recristalizat din acetonitril şi uscat peste noapte pentru a produce o formă cristalină a compusului **11,** la care se face referire în acest document ca Forma B. Forma B a fost caracterizată prin XRPD şi analiză cu raze X pe un singur cristal.

Tiparul XRPD al Formei B este reprezentat în Figura 13, şi datele corespunzătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Unghi (° 20 ± 0,2)	Intensitate Rel. (%)
6,8	36,4
11,5	26,7
13,2	100,0
13,6	18,3
14,4	19,8
15,6	12,0
16,1	40,5
16,3	28,2
17,6	14,0
18,0	13,2
18,8	23,9
19,4	16,6
20,6	48,1
21,3	67,5
22,3	11,2
23,3	10,8
24,2	12,1
27,4	9,8

Cristale având Forma A au fost crescute pentru analiză cu raze X pe un singur cristal prin concentrare dintr-o soluţie în toluen a compusului **11.** Graficul elipsoidei termice, la 50% probabilitate, este reprezentat în Figura 14, şi parametrii celulei unitare sunt raportaţi în următorul tabel:

(Sistem Cristal:	Monoclinic
Grup spaţial:	$P2_1$
a (Å)	12,0863(2)
b (Å)	7,48310(10)
c (Å)	23,9904(4)
α (°)	90
β (°)	90,0130(10)
γ (°)	90
V ($Å^3$)	2169,76(6)
Z/Z'	2/0,5
Temperatură	100(2)K

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 4, cu excepţia că 5-amino-2-fluorobenzamidă a fost utilizată în loc de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil în Etapa 2, şi Etapa 3 a fost omisă. În etapa 4, purificarea a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Regis Technologies:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
14	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-	ESI-MS m/z găsit 527,1 $(M+1)^+$; Timp de retenţie:	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,96 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 9,0, 4,4, 2,8 Hz, 1H),
14	(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC)	3,23 minute	7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 10,5, 9,0 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 73,1, 1,1 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 10,5, 8,0 Hz, 1H), 2,83 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 3H), 0,87 (dq, J = 7,4, 2,3 Hz, 3H) ppm.
15	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC)	ESI-MS m/z găsit 527,1 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 3,23 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,97 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 9,0, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 10,5, 9,0 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 73,1, 1,0 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 10,5, 8,0 Hz, 1H), 2,84 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,88 (dt, J = 7,4, 2,4 Hz, 3H) ppm.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 4, cu excepţia că 3-aminobenzamidă a fost utilizat în loc de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil în Etapa 2, şi Etapa 3 a fost omisă. În etapa 4, purificarea a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană Lux Cellulose-2, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 10 mm de la Fenomenex, Inc.:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
51	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe Coloană Lux Cellulose-2, rt = 2,97 min)	ESI-MS *m/z* calc. 508,1233, găsit 509,1 $(M+1)^+$; 507,2 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,19 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,06 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,58 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 2H), 7,29 (t, J = 72,2 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 2,76 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 0,76 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm.
52	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe Coloană Lux Cellulose-2, rt = 3,51 min)	ESI-MS *m/z* calc. 508,1233, găsit 509,1 $(M+1)^+$; 507,2 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,18 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,3, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,29 (t, J = 71,9 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 2,76 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 0,76 (d, J = 6,2 Hz, 3H) ppm. amidă NH not observat.

Următorul compus a fost făcut utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 4, cu excepţia că acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic a fost utilizat ca materie primă pentru etapa 2. Acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-

2-carboxilic a fost preparat utilizând metode analoage cu cele descrise pentru alţi intermediari din această aplicaţie. Separarea racemaţilor la etapa 4 nu a fost efectuată şi compusul a fost izolat ca racemat:

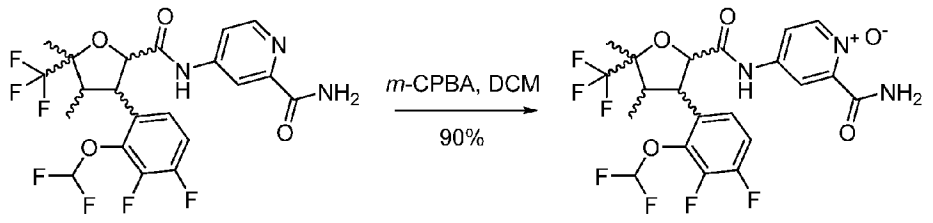
Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
53	*rac*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metil-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 505,14362, găsit 506,1 $(M+1)^+$; 504,2 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,36 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,33 - 8,22 (m, 1H), 8,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,26 - 6,90 (m, 2H), 5,10 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 2,75 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 0,79 - 0,70 (m, 3H) ppm.

Următorii compuşi au fost făcuţi prin separarea **53** prin SFC chirală (Exemplul 4, Etapa 4) utilizând o coloană Chiralpak AS-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
16	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metil-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC)	ESI-MS *m/z* găsit 506 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 3,34 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,60 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,97 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 2,79 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,69 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,86 - 0,79 (m, 3H) ppm.
17	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metil-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC)	ESI-MS *m/z* găsit 507 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 3,34 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,5, 2,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,96 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 11,2, 8,1 Hz, 1H), 2,78 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,69 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,86-0,76 (m, 3H) ppm.

Exemplul 5

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă (18)



11 18

La o soluţie de (2*R*,3*S*,4*S*,S*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**11**, 35 mg, 0,06802 mmol) în DCM (1 mL) a fost adăugat *m*-CPBA (50 mg, 0,2028 mmol) într-o porţie la temperatura ambiantă. După 16 ore o altă porţie de *m*-CPBA (50 mg, 0,2028 mmol) a fost adăugată şi reacţia a fost agitată pentru 4 zile. Amestecul a fost concentrat *în vid* şi solidul rămas a fost purificat prin cromatografie pe silica gel (4 g, 0 până la 100% EA în heptan) pentru a da (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă (**18**, 33 mg, 90%). ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d$_4$) δ 8,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,3, 3,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,83 (td, J = 73,1, 1,1 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 2,72 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 0,75 (dq, J = 4,7, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 525,11346, găsit 526,6 (M+1)$^+$; 524,7 (M-1)$^-$.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară cu Exemplul 5, utilizând **5, 7, 9, 26,** şi **27,** respectiv, ca materii prime:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
19	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* găsit 490,5 (M+1)$^+$; Timp de retenţie: 3,014 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10,79 (s, 1H), 10,58 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,2, 3,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,7, 6,5 Hz, 2H), 5,08 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,2, 7,7 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 2,76 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 0,72 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 3H) ppm.
54	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 475,11667, găsit 476,1 (M+1)$^+$; 474,0 (M-1)$^-$; Timp de retenţie: 2,82 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 11,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 7,2, 3,3 Hz, 1H), 8,25 - 8,14 (m, 2H), 6,99 (ddd, J = 8,0, 5,6, 1,9 Hz, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,77 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 2,61 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 13,1, 8,2 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H) ppm.
55	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 503,14795, găsit 504,5 (M+1)$^+$; 502,5 (M-1)$^-$; Timp de retenţie: 3,17 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10,82 (s, 1H), 10,59 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,2, 3,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 2H), 5,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 10,5, 7,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 2H), 2,75 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,73 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.
56	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 492,15115, găsit 493,6 (M+1)$^+$; 491,6 (M-1)$^-$; Timp de retenţie: 3,02 minute	
57	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 475,11667, găsit 476,6 (M+1)$^+$; 474,4 (M-1)$^-$;	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d$_4$) δ 8,58 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,2, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (ddd, J = 8,4, 5,7, 2,1 Hz, 1H), 6,72 (ddd, J =

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
		Timp de retenţie: 2,35 minute	10,1, 8,8, 7,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 10,5, 7,8 Hz, 2H), 2,92 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,68 (s, 2H), 0,83 (dt, J = 7,5, 2,3 Hz, 3H) ppm; amidă NH şi NH_2; alcool OH not observat.

Compusul 19 - Formă solidă A

O formă cristalină a Compusului **19,** la care se face referire în acest document ca Forma A, a fost obţinută dintr-o suspensie de Compus 1**9** în etanol, acetonitril, şi apă prin liofilizare. Forma A poate fi de asemenea obţinută prin precipitare dintr-o soluţie în metanol prin adăugarea de heptan ca antisolvent. Forma A a fost caracterizată prin XRPD, RMN în stare solidă (^{13}C şi ^{19}F), şi analiză cu raze X pe un singur cristal.

Tiparul XRPD al Formei A este reprezentat în Figura 15, şi datele corespunzătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Unghi (° 2θ ± 0,2)	Intensitate Rel. (%)
6,8	8,8
13,7	100
14,3	11,1
15,2	24,1
16,1	12,2
18,2	51,5
18,3	23,5
19,1	10,0
20,6	10,4
20,8	22,0
22,5	11,6
23,8	13,6
24,0	7,5
25,8	11,8
26,3	7,9
26,6	7,7

Spectrul ^{13}C RMN în stare solidă al Formei A este reprezentat în Figura 16, şi datele corespunzătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Deplasare chimică [ppm]	Intensitate Rel. (%)
171,4	39,1
164,2	29,2
151,8	6,3
149,5	8,2
148,4	44,8
146,6	4,3
144,0	5,4
141,6	86,1
138,7	35,3
126,2	62,8
123,8	59,1
118,0	100,0
112,2	49,2
86,4	19,1
78,8	67,1
63,3	65,2
47,6	71,9
43,8	50,2

Deplasare chimică [ppm]	Intensitate Rel. (%)
23,0	56,9
11,6	58,6

Spectrul ^{19}F RMN în stare solidă al Formei A este reprezentat în Figura 17, şi datele corespunzătoare sunt rezumate în următorul tabel:

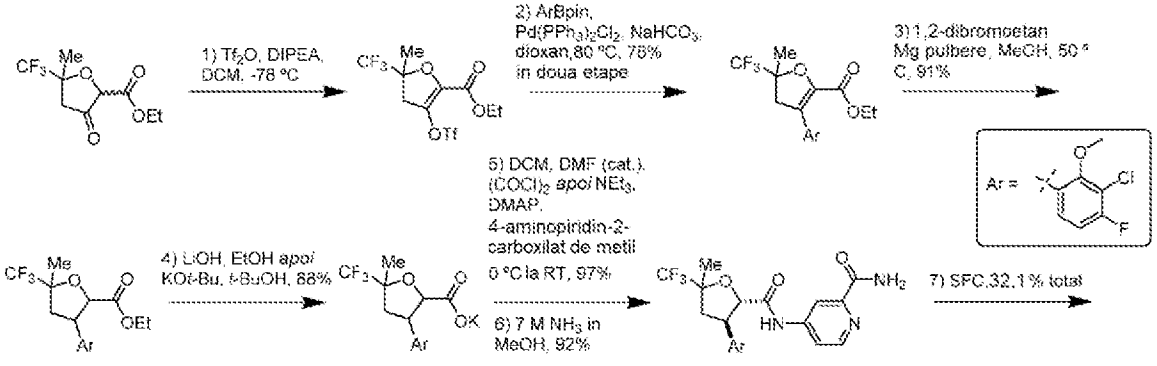
Deplasare chimică [ppm]	Intensitate Rel.
-74,6	2,4
-141,5	12,5
-154,6	8,4

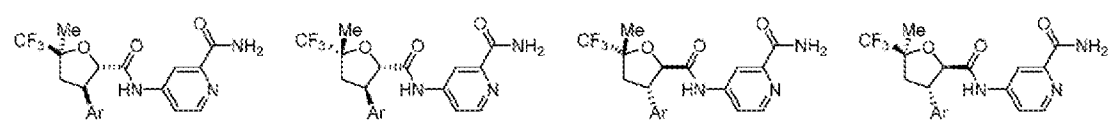
Stereochimia absolută a Compusului **19** a fost confirmată prin analiza cristalografică cu raze X pe un singur cristal. Cristale având Forma A au fost crescute pentru analiză cu raze X pe un singur cristal prin dizolvarea a ~1 mg de material de Compus 19 în 150 µL metanol şi permiţând difuzia lentă a antisolventului heptan în câteva zile. Graficul elipsoidei termice, la 50% probabilitate, este reprezentat în Figura 18, şi parametrii celulei unitare sunt raportaţi în următorul tabel:

Sistem Cristal:	Monoclinic
Grup spaţial:	$P2_1$
a (Å)	11,2266(3)
b (Å)	7,3948(2)
c (Å)	13,1432(4)
α (°)	90
β (°)	100,3980(10)
γ (°)	90
V (Å^3)	1073,21(5)
Z/Z'	2/0,5
Temperatură	173(2)K

Exemplul 6

***rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (20), (2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (21), *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (22), şi (2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (23)**





20, izomer care elueaza primul | 21, izomer care elueaza al doilea | 22, izomer care elueaza al treilea | 23, izomer care elueaza al patrulea

Etapa 1:

Trifluorometansulfonat de trifluorometilsulfonil (1,53 g, 5,42 mmol) a fost adăugat în picătură la o soluţie de 5-metil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (1000 mg, 4,16 mmol) şi trietilamină (1,26 g, 12,45 mmol) în DCM (40 mL) agitată la -78 ° C. După 2h, reacţia a fost stinsă prin adăugarea de soluţie apoasă saturată $NaHCO_3$, straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu DCM. Straturile organice combinate au fost trecute printr-un cartuş separator de fază, filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometil-sulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (2,7 g, randament 87%) la 50% puritate (conţinând 1 eq. NEt_3), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 372,01022, găsit 373,0 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

Un amestec de 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (2 g, 50% puritate cu 1 eq. NEt_3, 2,686 mmol), 2-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (925,8 mg, 3,231 mmol) şi $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (97,63 mg, 0,14 mmol) în dioxan (25 mL) şi soluţie apoasă saturată $NaHCO_3$ (exces) a fost degazat, reumplut cu N_2 (de trei ori înainte de adăugarea catalizatorului, apoi de trei ori după adăugarea catalizatorului), şi încălzit la 80 °C pentru 4 ore. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă şi filtrat printr-un cartuş de celite, eluând cu EtOAc, apoi filtratul a fost concentrat *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (40 g SiO_2 0 până la 20% EtOAc în heptan) a dat 4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (800 mg, 78%) ca ulei clar. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,12 (dd, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,52 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,96 (dt, J = 17,6, 0,9 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 382,0595, găsit 383,3 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

O eprubetă pentru presiune a fost încărcată cu pulbere de magneziu (770 mg, 31,68 mmol) şi purjată cu azot. La vasul de reacţie a fost adăugat MeOH (12 mL) urmat de o soluţie de 4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (600 mg, 1,57 mmol) în MeOH (12 mL) şi soluţia rezultată a fost degazată cu azot. Câteva picături de 1,2-dibromoetan (12 µL, 0,14 mmol) au fost adăugate şi amestecul de reacţie a fost agitat viguros la 50 °C. După 5 ore amestecul de reacţie a fost răcit şi stins prin turnarea încet pe o soluţie răcită de HCl 1M. Amestecul a fost agitat timp de 30 minute până când a devenit clar. TBME a fost adăugat la soluţie în timp ce se agită, straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu TBME (x 3). Straturile organice combinate au fost trecute printr-un cartuş separator de faze şi filtratul este concentrat *în vid* pentru a da 3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (550 mg, 91%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 384,07516, găsit 385,2 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (550 mg, 1,43 mmol) a fost dizolvat în etanol (25 mL) şi a fost adăugat LiOH (5 mL de 2 M, 10,00 mmol). Suspensia albă rezultată a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte înainte de a fi concentrată *în vid* şi apoi partiţionată între EtOAc şi HCl 1M apos. Straturile au fost separate şi stratul organic a fost trecut printr-un cartuş separator de faze). Filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a da un ulei galben care a fost dizolvat în *terţ*-butanol (20 mL). *terţ*-butoxid de potasiu (800 mg, 7,129 mmol) a fost adăugat şi amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacţie a fost evaporat *în vid* pentru a da 3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carboxilat de potasiu (500 mg, 88%). ESI-MS *m/z* calc. 356,04385, găsit 355,2 $(M-1)^-$.

Etapa 5:

La o soluţie de 3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carboxilat de potasiu (500 mg, 1,40 mmol) în DCM (20 mL) agitată la temperatura ambiantă au fost adăugate DMF (25 µL, 0,32 mmol) şi clorură de oxalil (415 µL, 4,76 mmol). După 15 minute amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* apoi reziduul a fost diluat în DCM (10 mL) şi adăugat în picătură în 5 minute la o soluţie de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (334 mg, 2,20 mmol), DMAP (16,55 mg, 0,14 mmol) şi Et_3N (1,2 mL, 8,61 mmol) în DCM (10 mL) agitată la 0 °C. După 10 minute reacţia a fost încălzită la temperatura ambiantă şi după 40 minute amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM (50 mL) şi spălat cu soluţie HCl 2 M (50 mL). Stratul organic a fost trecut printr-un cartuş separator de faze şi filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a da 4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (670 mg, 97%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 490,09186, găsit 491,1 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (470 mg, 0,96 mmol) a fost dizolvat în amoniac metanolic (10,00 mL de 2 M, 20,00 mmol) şi agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost evaporat *în vid* pentru a da 4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-

(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]ami-no]piridin-2-carboxamidă (420 mg, 92%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 475,0922, găsit 476,4 $(M+1)^+$.

Etapa 7:

(4-[[3-(3-Cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (420 mg, 0,8827 mmol) a fost separată prin SFC chirală [coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Regis Technologies, MeOH, 20 mM NH_3], urmată de purificare suplimentară a uneia sau mai multora dintre fracţiuni prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak IC, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 20 mm de la Daicel sau o coloană Chiralpak ID, 5 µum dimensiunea particulei, 25 cm x 20 mm de la Daicel pentru a da:

Izomerul care eluează primul: *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**20**, 30 mg, 7,1%) (purificată suplimentar prin SFC chirală utilizând Coloană Chiralpak IC). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,92 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 5,6, 2,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,87 - 5,82 (m, 1H), 4,77 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,98 (td, J = 11,2, 8,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,51 (dd, J = 13,2, 11,7 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 13,2, 8,3 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 475,0922, găsit 476,4 $(M+1)^+$; 474,4 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al doilea: (2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxa-midă (**21**, 29 mg, 6,7%) (purificat suplimentar prin SFC chirală utilizând coloană Chiralpak ID). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,56 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,52 - 3,48 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,64 (s, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 475,0922, găsit 476,4 $(M+1)^+$; 474,4 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al treilea : *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxa-midă (**22**, 42 mg, 9,5%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,87 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,85 (td, J = 11,2, 8,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,37 (dd, J = 13,2, 11,7 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 13,1, 8,4 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 475,0922, găsit 476,4 $(M+1)^+$; 474,4 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al patrulea: (2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxa-midă (**23**, 40 mg, 8,8%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,43 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,76 - 5,71 (m, 1H), 4,67 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,73 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 13,9, 11,6 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 475,0922, găsit 476,4 $(M+1)^+$; 474,4 $(M-1)^-$.

Compusul 22 - Formă solidă A

O formă cristalină a compusului **22,** la care se face referire în acest document ca Forma A, a fost generată prin evaporarea lentă a unei soluţii 1:1 din 2-metiltetrahidrofuran/heptan. Forma A a fost caracterizată prin XRPD şi analiză RMN în stare solidă (^{13}C şi ^{19}F).

Tiparul XRPD al Formei A este reprezentat în Figura 19, şi datele corespunzătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Unghi (° 2θ ± 0,2)	**Intensitate Rel. (%)**
7,7	48,9
9,2	95,9
10,4	100
12,9	44,8
13,8	9,9
14,7	13,4
15,7	46,2
16,1	27,4
18,4	46,0
19,8	26,5
21,7	23,6
22,3	13,6
24,0	23,8

Spectrul ^{13}C RMN în stare solidă al Formei A este reprezentat în Figura 20, şi datele corespunzătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Deplasare chimică [ppm]	**Intensitate Rel. (%)**
172,6	41,8
167,7	56,7
158,7	14,5
156,8	34,9
151,8	43,8
148,7	65,9
128,6	44,0
126,0	62,1
115,9	77,5
113,1	54,9
112,3	58,0
88,0	60,7
85,5	64,1
62,0	40,7
60,5	52,3
55,6	21,3
43,5	100,0
37,7	22,1
29,6	11,0
21,1	57,3
20,3	62,9

Spectrul ^{19}F RMN în stare solidă al Formei A este reprezentat în Figura 21, şi datele corespunzătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Deplasare chimică [ppm]	**Intensitate Rel.**
-82,2	11,7
-83,1	12,5
-111,7	1,8
-114,4	3,0

Compusul 23 - Formă solidă A

O formă cristalină compusului **23,** la care se face referire în acest document ca Forma A, a fost generată prin evaporarea lentă a unei soluţii 1:1 din 2-metiltetrahidrofuran/heptan. Forma A a fost caracterizată prin XRPD, RMN în stare solidă (^{13}C şi ^{19}F), şi analiză cu raze X pe un singur cristal.

Tiparul XRPD al Formei A este reprezentat în Figura 22, şi datele corespun-zătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Unghi (° 2θ ± 0,2)	**Intensitate Rel. (%)**
11,3	5,8
12,2	16,8
13,2	6,9
14,2	22,2
15,2	13,1
15,8	25,5
16,6	10,2
17,2	100
19,3	71,7
21,1	14,4
22,3	37,3
22,8	24,9
23,7	7,0
24,6	8,7
25,0	16,7

Unghi (° 2θ ± 0,2)	Intensitate Rel. (%)
25,1	19,7
25,9	10,9
27,1	5,3
27,9	13,2
30,6	31,6
34,4	6,7
39,4	11,5

Spectrul ^{13}C RMN în stare solidă al Formei A este reprezentat în Figura 23, şi datele corespunzătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Deplasare chimică [ppm]	Intensitate Rel. (%)
171,1	60,6
166,7	59,9
156,8	19,4
155,5	27,1
151,9	64,5
149,3	83,3
147,3	56,5
131,5	42,1
123,3	56,1
119,0	49,1
114,2	76,6
112,8	54,0
86,0	98,6
85,0	39,0
61,7	36,4
61,0	54,8
44,4	53,9
41,6	88,6
20,0	100,0

Spectrul ^{19}F RMN în stare solidă al Formei A este reprezentat în Figura 24, şi datele corespunzătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Deplasare chimică [ppm]	Intensitate Rel.
-78,2	12,5
-113,5	3,7
-115,1	4,7

Cristale având Forma A au fost crescute pentru analiză cu raze X pe un singur cristal prin dizolvarea a ~1 mg de material Compus 23 în 150 µL metanol şi permiţând difuzia vaporilor de heptan în câteva zile. Graficul elipsoidei termice, la 50% probabilitate, este reprezentat în Figura 25, şi parametrii celulei unitare sunt raportaţi în următorul tabel:

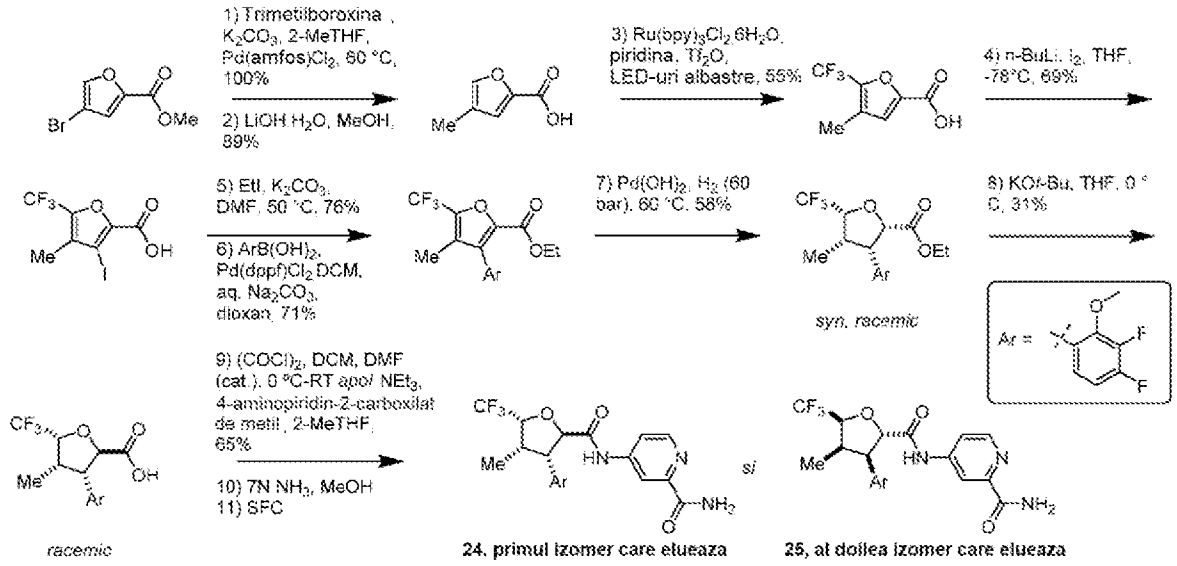
Sistem Cristal:	Monoclinic
Grup spaţial:	$P2_1$
a (Å)	7,8661(3)
b (Å)	7,9167(3)
c (Å)	16,8777(7)
α (°)	90
β (°)	98,487(2)
γ (°)	90
V (Å^3)	1039,52(7)
Z	2
Temperatură	173(2)K

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 6, cu excepţia că metilamină a fost utilizată în loc de amoniac în Etapa 7. În etapa 4, purificarea a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Regis Technologies pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
58	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metilpiridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe Coloană Whelk01, rt = 3,41 min)	ESI-MS *m/z* calc. 489,10785, găsit 490,4 $(M+1)^+$; 488,4 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,21 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 1H), 4,75 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,99- 3,85 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,06 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,51 (dd, J = 13,2, 11,7 Hz, 1H), 2,42 (dd, J =
58			13,2, 8,3 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H) ppm.
59	*rel*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metilpiridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe Coloană Whelk01, rt = 3,81 min)	ESI-MS *m/z* calc. 489,10785, găsit 490,4 $(M+1)^+$; 488,4 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,17 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,48 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 2H), 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,8, 8,1 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,97 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,77 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 13,8, 11,7 Hz, 1H), 1,56 (s, 2H) ppm.
60	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metilpiridin-2-carboxamidă (izomerul care eluează al treilea prin SFC pe Coloană Whelk01, rt = 4,32 min)	ESI-MS *m/z* calc. 489,10785, găsit 490,4 $(M+1)^+$; 488,4 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,22 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,85 (td, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,97 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,41 (dd, J = 13,2, 11,7 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 13,2, 8,4 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H) ppm.
61	*rel*-(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metilpiridin-2-carboxamidă (izomerul care eluează al patrulea prin SFC pe coloană Whelk01, rt = 4,93 min)	ESI-MS *m/z* calc. 489,10785, găsit 490,4 $(M+1)^+$; 488,4 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,16 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,59 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,7, 8,1 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,06 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,64 (d, J = 1,1 Hz, 3H) ppm.

Exemplul 7

***rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (24) şi *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (25)**



Etapa 1:

O soluţie de 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (25 g de 50% g/g, 99,57 mmol) şi carbonat de potasiu (21,5 g, 155,6 mmol) în apă (40 mL) a fost adăugată la o soluţie de 4-bromofuran-2-carboxilat de metil (10 g, 48,78 mmol) în 2-metil-tetrahidrofuran (200 mL) şi amestecul de reacţie a fost degazat 10 minute. Pd(amfos)Cl_2 (1,5 g, 2,12 mmol) a fost adăugată şi amestecul de reacţie a fost în contiuare degazat 5 minute înainte ca reacţia să fie încălzită la 60 °C pentru 4 ore. Reacţia a fost apoi răcită la temperatura ambiantă, filtrată printr-un strat mic de celite şi spălată cu MTBE (200 mL). Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu MTBE (2 x 20 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4) şi cu grijă concentrate *în vid* (aproximativ 90 mBar, fără încălzire) pentru a da 4-metilfuran-2-carboxilat de metil (6,836 g, 100%) care a fost utilizat fără nici o purificare suplimentară.

Etapa 2:

La o soluţie de 4-metilfuran-2-carboxilat de metil (10 g, 48,78 mmol) în THF (40 mL), apă (40 mL) şi MeOH (10 mL) agitată la temperatura ambiantă a fost adă-ugat LiOH·H_2O (12,3 g, 293,11 mmol). Reacţia a fost agitată timp de 2 ore înainte ca MTBE (100 mL) şi apă (100 mL) să fie adăugate. Stratul apos a fost izolat şi tratat cu soluţie HCl 6 N pentru a ajusta pH-ul până la aproximativ 3-4, apoi extras cu MTBE (2 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost concentrate *în vid* pentru a da acid 4-metilfuran-2-carboxilic (5,5 g, 89%) ca un solid alburiu. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,00 (s, 3H) ppm.

Etapa 3:

La o soluţie de acid 4-metilfuran-2-carboxilic (150 mg, 1,19 mmol) în DCE (25 mL) a fost adăugat tris(2, 2'-bipiridil)diclororuteniu(II) hexahidrat (17 mg, 0,023 mmol) şi piridină (288 µL, 3,56 mmol) apoi anhidridă triflică (599 µL, 3,56 mmol) în picătură în 5 minute. Amestecul a fost iradiat cu LED-uri albastre timp de 2 ore la temperatura ambiantă cu agitare la 800 rpm, utilizând un fotoreactor PennPhD m2 (utilizând lumini LED albastre la 450 nm) şi un dispozitiv EvoluChem™ FotoRedOx Box (utilizând lumini LED albastre la 455 nm) utilizat în paralel. Acest procedeu a fost repetat în 5 loturi şi materialul brut a fost combinat pentru purificare. Amestecurile de reacţie combinate au fost spălate cu $NaCO_3$ 1M (2 x 80 mL) şi stratul organic a fost eliminat. Straturile apoase combinate au fost acidulate la pH 2 utilizând HCl 1M şi extrase cu MTBE (2 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid.* Reziduul a fost redizolvat într-o cantitate mică de dietil eter şi încet triturat prin adăugarea de eter de petrol şi lăsat să se agite. Lichidul a fost decantat pentru a da acid 4-metil-5-(trifluorometil)furan-2-carboxilic (700 mg la puritate 90%, 55%) ca un solid alburiu. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,75 (brs, 1H), 7,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 2,19 (q, J = 2,0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 194,01907, găsit 193,3 $(M-1)^-$.

Etapa 4:

La o soluţie de acid 4-metil-5-(trifluorometil)furan-2-carboxilic (2,8 g, 14,03 mmol) în THF (40 mL) agitată la -78 °C a fost adăugat *n*-BuLi (14 mL de 2,5 M în hexani, 35,00 mmol). Soluţia a fost agitată la -78 °C pentru 20 minute înainte ca o soluţie de iod (3,9 g, 15,37 mmol) în THF (5 mL) să fie adăugată. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă, apoi partiţionat între MTBE (80 mL) şi apă (100 mL). Stratul organic a fost eliminat şi stratul apos a fost acidulat la pH 2 cu HCl 1M şi extras cu MTBE (2 x 40 mL). Fracţiunile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (40 g SiO_2, 0 până la 100% MTBE în eter de

petrol) a dat acid 3-iodo-4-metil-5-(trifluorometil)furan-2-carboxilic (3,1 g, 69%) ca un ulei. ESI-MS *m/z* calc. 319,9157, găsit 319,3 $(M-1)^-$.

Etapa 5:

La o soluţie de acid 3-iodo-4-metil-5-(trifluorometil)furan-2-carboxilic (300 mg la puritate 71%, 0,6656 mmol) în DMF (5 mL) a fost adăugat carbonat de potasiu (276 mg, 2,00 mmol) şi iodoetan (160 µL, 2,00 mmol). Amestecul a fost încălzit la 50 °C timp de 2 ore apoi răcit la temperatura ambiantă şi partiţionat între MTBE (40 mL) şi apă (80 mL). Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras suplimentar cu MTBE (30 mL). Fracţiunile organice combinate au fost spălate cu saramură (1 x 20 mL), uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (80 g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în eter de petrol) a dat 3-iodo-4-metil-5-(trifluoro-metil)furan-2-carboxilat de etil (220 mg la 80% puritate, 76%) ca un ulei. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,42 (dq, J = 20,1, 7,1 Hz, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 3H), 1,42 (dt, J = 20,2, 7,1 Hz, 3H) ppm.

Etapa 6:

La o soluţie de 3-iodo-4-metil-5-(trifluorometil)furan-2-carboxilat de etil (500 mg la puritate 71%, 1,01 mmol) în dioxan (2 mL) a fost adăugat acid (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)boric (476 mg, 2,533 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (83 mg, 0,10 mmol) şi carbonat de sodiu apos (2 mL de 2 M, 4,00 mmol). Amestecul a fost încălzit la 80 °C timp de 1 oră înainte de a fi răcit la temperatura ambiantă şi partiţionat între MTBE (30 mL) şi apă (30 mL). Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras suplimentar cu MTBE (10 mL). Fracţiunile organice combinate au foste spălat cu saramură (1 x 20 mL), uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (12 g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în eter de petrol) a dat 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)furan-2-carboxilat de etil (330 mg la 80% puritate, 71%) ca un ulei. ESI-MS *m/z* calc. 364,0734, găsit 365,4 $(M+1)^+$.

Etapa 7:

O soluţie de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)furan-2-carboxilat de etil (410 mg la puritate 70%, 0,7879 mmol) în etanol (2 mL) a fost trecută printr-un CatCart® cu 70 mm hidroxid de paladiu (90,52 mg, 0,64 mmol) pe un H-Cube® la 60 °C şi presiune de hidrogen 60 bar. Amestecul a fost recirculat 30 ore înainte de a fi concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (300 mg la puritate 75%, 58%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 368,1047, găsit 369,3 $(M+1)^+$.

Etapa 8:

La o soluţie de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (900 mg la puritate 80%, 2,44 mmol) în THF (5 mL) agitată la 0 °C a fost adăugat KOt-Bu (822 mg, 7,33 mmol). Reacţia a fost agitată timp de 30 minute înainte de a fi diluată cu MTBE (5 mL) şi stinsă prin adăugarea de HCl 1M. Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras suplimentar cu MTBE (5 mL). Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (500 mg la 52% puritate, 31%) ca un ulei, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 340,0734, găsit 339,4 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

La o soluţie răcită cu gheaţă de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (380 mg la 52% puritate, 0,58 mmol) în 2-metiltetrahidrofuran (5 mL) a fost adăugată o soluţie de DMF (5 mg, 0,068 mmol) în 2-metiltetrahidrofuran şi clorură de oxalil (116 µL, 1,330 mmol) în picătură. Amestecul a fost încălzit la temperatura ambiantă în 30 minute apoi concentrat *în vid*. Reziduul a fost redizolvat în 2-metiltetrahidrofuran (5 mL) şi 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (114 mg, 0,75 mmol) şi NEt_3 (162 µL, 1,16 mmol) a fost adăugat. Amestecul a fost încălzit la temperatura ambiantă într-o oră înainte de a fi stins prin adăugarea de apă (10 mL). Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu EtOAc (2 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]-amino]piri-din-2-carboxilat de metil (210 mg la puritate 86%, 65%). ESI-MS *m/z* calc. 474,1214, găsit 475,5 $(M+1)^+$.

Etapa 10 şi 11:

La o soluţie de *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (200 mg la puritate 86%, 0,42 mmol) în MeOH (2 mL) a fost adăugat amoniac metanolic (322 µL de 7 M, 2,25 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă pentru 6 ore înainte de a fi concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]ami-no]piridin-2-carboxamidă. Reziduul a fost purificat prin SFC chirală utilizând o coloană

Chiralpak ASH, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments pentru a da:

Izomerul care eluează primul: *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**24**, 60 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,10 (ddd, J = 7,9, 5,4, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,07 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,78 - 4,65 (m, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 4H), 3,09 - 2,94 (m, 1H), 0,83 (dt, J = 7,3, 2,0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 459,12173, găsit 460,2 $(M+1)^+$.

Izomerul care eluează al doilea: *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**25**, 68 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,75 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,10 (ddd, J = 7,9, 5,4, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,07 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,78 - 4,65 (m, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 4H), 3,09 - 2,94 (m, 1H), 0,83 (dt, J = 7,3, 2,0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 459,12173, găsit 460,2 $(M+1)^+$.

Compusul 25 - Formă solidă A

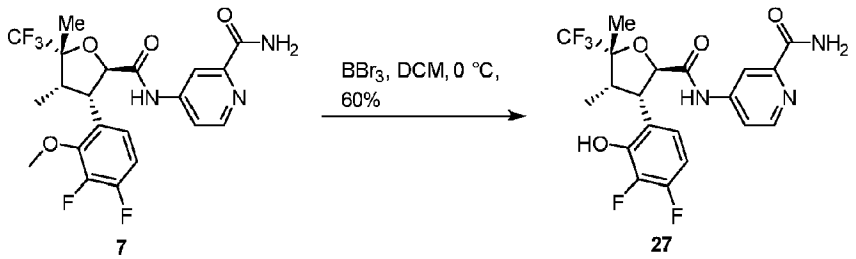
Compusul **25** a fost dizolvat într-un amestec 1:1 de 2-metiltetrahidrofuran şi heptan, şi amestecul a fost supus la evaporare lentă a solventului, producând o formă cristalină a compusului **25,** la care se face referire în acest document ca Forma A. Forma A a fost caracterizată prin XRPD şi analiză RMN în stare solidă (^{13}C şi ^{19}F).

Tiparul XRPD al Formei A este reprezentat în Figura 26, şi datele corespun-zătoare sunt rezumate în următorul tabel:

Unghi (° 2θ ± 0,2)	**Intensitate Rel. (%)**
3,2	5,43
6,8	29,74
7,9	100
11,0	13,22
11,8	4,16
13,7	26,93
13,8	36,08
15,1	18
15,9	17,42
16,3	16,21
17,5	3,92
18,6	3,77
19,0	8,7
19,5	6,95
21,6	7,98
21,9	6,78
23,2	11,32
27,0	5,04
27,4	24,34
29,4	4,93
30,3	3,29

Exemplul 8

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (27)



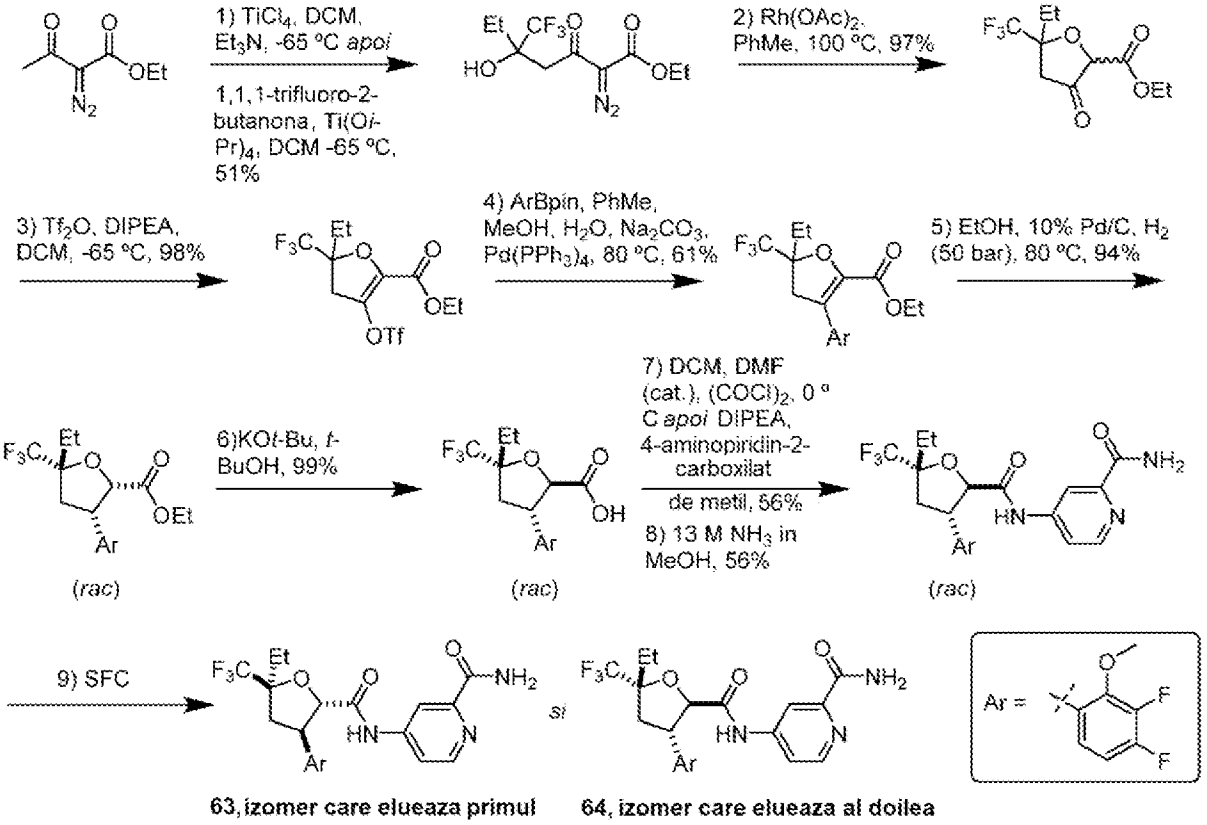
La o soluţie de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**7**, 280 mg, 0,59 mmol) în DCM (6 mL) agitată la 0 °C a fost adăugat tribromură de bor (830,0 µL de 1 M, 0,83 mmol). Amestecul a fost încălzit încet la temperatura ambiantă şi agitat 24 ore. Amestecul a fost apoi răcit la 0 °C şi a fost adăugată tribromură de bor suplimentară (400 µL de 1 M, 0,40 mmol). O porţie de tribromură de bor suplimentară (400 µL de 1 M, 0,40 mmol) a fost adăugată la 0 °C, după care amestecul a fost încălzit la şi agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Ulterior, au fost adăugate apă şi soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu şi amestecul a fost agitat timp de 30 minute. Stratul apos a fost izolat şi extras cu DCM, şi straturile organice combinate au fost uscate şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (12 g SiO_2, 0 până la 70% EtOAc în heptan) a dat (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (162 mg, 60%) (**27**). ESI-MS *m/z* calc. 459,12, găsit 460,7 $(M+1)^+$; 458,8 $(M-1)^-$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 2,86 - 2,80 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,72 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Următorul compus a fost făcut utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 8, cu excepţia că (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă a fost utilizată ca materie primă în loc de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
62	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 489,10785, găsit 490,4 $(M+1)^+$; 488,4 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,21 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,80 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,2, 5,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,5, 10,5 Hz, 1H), 2,83 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,59 (br s, 3H), 0,70 (dd, *J* = 2,8, 7,6 Hz, 3H) ppm. proton Hidroxil (OH) nu este observat.

Exemplul 9

***rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (63) şi *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (64)**



Etapa 1:

La o soluţie de 2-diazo-3-oxo-butanoat de etil (12 g, 76,9 mmol) în DCM (420 mL) agitată la -65 °C a fost adăugată trietilamină (8,71 g, 12 mL, 86,1 mmol) şi tetraclorură de titan (85 mL de 1 M, 85,0 mmol). Soluţia roşu intens rezultată a fost agitată la -65 °C timp de 1 oră. O soluţie de 1,1,1-trifluoro-2-butanonă (9,75 g, 10,5 mL, 77,4 mmol) şi $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (23,1 g, 24 mL, 81,3 mmol) în DCM (100 mL) a fost adăugată în picătură şi amestecul rezultat a fost agitat la -65 °C timp de 2 ore apoi lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacţie a fost stins cu soluţie saturată de NH_4Cl (200 mL) şi extras cu DCM (3 x 150 mL). Fazele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_4$, filtrate şi concentrate *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie cu fază inversă (silice C18, acetonitril/apă 0-70%) a dat 2-diazo-5-hidroxi-3-oxo-5-(trifluorometil)heptanoat de etil (11,21 g, 51%) ca lichid galben. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,99 (s, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 1,84 (dp, J = 25,7, 7,1 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 3H) ppm; ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ - 78,78 ppm. ESI-MS *m/z* calc. 282,0827, găsit 282,95 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

La o suspensie agitată de acetat de rodiu(II) (89 mg, 0,2014 mmol) în toluen (90 mL) la 100 °C a fost adăugată o soluţie de 2-diazo-5-hidroxi-3-oxo-5-(trifluorometil)heptanoat de etil (5,8 g, 20,1 mmol) în toluen (200 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la 100 °C timp de 1 oră înainte de a fi răcit la temperatura ambiantă şi filtrat printr-un strat de celite, spălat cu DCM (6 x 50 mL). Filtratele combinate au fost concentrate *în vid* pentru a da 5-etil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (5,22 g, 97%, amestec de patru izomeri) ca ulei galben. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,99 (d, J = 62,3 Hz, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,18 - 2,98 (m, 1H), 2,90 (dd, J = 19,2, 14,4 Hz, 1H), 2,03 - 1,79 (m, 2H), 1,21 (q, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (td, J = 7,4, 0,9 Hz, 3H), 0,97 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H) ppm; ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -78,68, -79,35 ppm.

Etapa 3:

La o soluţie de 5-etil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (4,25 g, 14,7 mmol) în DCM (120 mL) agitată la -65 °C a fost adăugată DIPEA (5,79 g, 7,8 mL, 44,8 mmol) şi trifluorometansulfonat de trifluorometilsulfonil (5,37 g, 3,2 mL, 19,0 mmol). Soluţia portocalie rezultată a fost agitată la -65 °C timp de 3 ore înainte de a fi stinsă cu soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ (80 mL) şi extrasă cu DCM (4 x 60 mL). Fazele organice combinate au fost uscate pe $MgSO_4$, filtrate şi concentrate *în vid*. Reziduul a fost dizolvat în EtOAc (500 mL) şi spălat cu HCl 1M (5 x 100 mL). Faza organică a fost uscată pe Na_2SO_4, filtrată şi concentrată pentru a da 2-etil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (5,84 g, 98%). ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H),

3,29 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,19 - 2,01 (m, 1H), 1,81 (dd, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,16 - 1,03 (m, 3H) ppm; ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -73,84, -82,96 ppm.

Etapa 4:

2-etil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (5,8 g, 14,3 mmol), 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabo-rolan (5,78 g, 21,4 mmol), carbonat de sodiu (3,78 g, 35,7 mmol), toluen (45 mL), MeOH (4,5 mL) şi apă (4,5 mL) au fost plasate într-un reactor de presiune din sticlă de 120 mL. Amestecul a fost degazat şi purjat cu argon de trei ori. $Pd(PPh_3)_4$ (1,24 g, 1,07 mmol) a fost adăugat şi reactorul a fost etanşat şi amestecul a fost agitat la 80 °C peste noapte înainte de a fi răcit la temperatura ambiantă, diluat cu EtOAc (50 mL) şi filtrat printr-un strat de Celite, spălat cu EtOAc (6 x 50 mL). Filtratele combinate au fost concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0-5% EtOAc în hexan) a dat 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-etil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (2,7 g, 45%) ca ulei galben. Repurificarea fracţiunilor amestecate prin flash cromatografie (SiO_2, 0-10% EtOAc în hexan) a dat 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-etil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (0,9 g, 16%) ca ulei galben deschis. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 6,97 - 6,82 (m, 2H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,32 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 17,7, 1,0 Hz, 1H), 2,13 (dq, J = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 1,82 (dq, J = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 1,15 (dt, J = 12,4, 7,4 Hz, 6H) ppm; ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -82,50, -135,66 (ddd, J = 20,2, 9,4, 6,3 Hz), -154,83 - -154,95 (m) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 380,1047, găsit 381,0 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

O soluţie de 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-etil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (240 mg, 0,60 mmol) în etanol (15 mL) a fost hidrogenată într-un aparat H-cube utilizând un cartuş catalitic Pd/C la 80 °C şi 50 bar, cu debit de 0,5 ml/min. Amestecul a fost concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluo-ro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (185 mg, 77%, amestec de patru izomeri) ca solid alb; ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,06 - 6,71 (m, 2H), 4,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,15 (m, 1H), 4,09 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 3,82 (dddd, J = 17,9, 10,8, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,15 (dd, J = 12,4, 7,3 Hz, 1H), 1,93 (dq, J = 13,8, 7,3 Hz, 2H), 1,11 (td, J = 7,6, 1,3 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm; ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -76,93, -79,92, -136,98 (ddd, J = 19,4, 9,6, 5,4 Hz), - 153,95 (d, J = 12,5 Hz), -154,80 (ddt, J = 19,5, 6,2, 2,9 Hz) ppm.

Etapa 6:

La o soluţie de *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (100 mg, 0,25 mmol) în *terţ*-butanol (3 mL) la temperatura ambiantă a fost adăugat 2-metilpropan-2-olat de potasiu (84 mg, 0,75 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 1 oră înainte de a fi stins cu soluţie apoasă saturată de NH_4Cl (1 mL) şi extras cu EtOAc (3 x 5 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4, filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carboxilic (93 mg, 99%, amestec de patru izomeri) ca ulei galben. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,02 - 6,83 (m, 2H), 4,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,76 (q, J = 10,6 Hz, 1H), 2,55 - 2,33 (m, 2H), 1,95 (dt, J = 14,7, 7,3 Hz, 1H), 1,79 (dq, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm; ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -77,01, -79,71, -79,93, -137,04 (ddd, J = 19,3, 9,5, 5,6 Hz), -153,72 (d, J = 20,7 Hz), -153,92 (ddd, J = 19,5, 5,0, 2,6 Hz), -154,79 (d, J = 19,5 Hz) ppm. ESI-MS m/z calc. 354,089, găsit 353,4 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (290 mg, 0,8186 mmol) în DCM (6 mL) agitată la 0 °C a fost adăugată o cantitate catalitică de DMF (15,1 mg, 16 µL, 0,21 mmol) şi clorură de oxalil (291 mg, 194 µL, 2,29 mmol). Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 2 ore apoi concentrat *în vid* şi azeotropizat cu DCM (3 x 5 mL). Reziduul a fost preluat în DCM (6 mL) şi soluţia rezultată a fost adăugată la soluţie răcită cu gheaţă de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (137 mg, 0,9004 mmol) şi DIPEA (445,20 mg, 0,6 mL, 3,4447 mmol) în DCM (6 mL). Amestecul rezultat a fost agitat la 0 °C timp de 1 oră şi apoi 60 ore la temperatura ambiantă. Amestecul a fost turnat în apă (10 mL) şi extras cu DCM (3 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4, filtrate şi concentrate. Purificarea utilizând flash cromatografie (SiO_2, 0 până la 60% EtOAc în hexan) a dat *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-piridin-2-carboxilat de metil (223 mg, 56%, amestec de patru izomeri) ca spumă albă. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 8,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,08 - 6,86 (m, 2H), 4,82 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,75 (td, J = 11,1, 9,0 Hz, 1H), 2,63 - 2,38 (m, 2H), 2,18 - 1,84 (m, 2H), 1,24 - 1,12 (m, 3H) ppm; ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -76,90, -79,76, -136,20 (ddd, J = 19,2, 9,1, 5,7 Hz), -136,61 (ddd, J = 19,3, 9,4, 5,6 Hz), -153,43--153,56 (m), -153,95 - -154,06 (m) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 488,1371, găsit 489,2 $(M+1)^+$; 487,1 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (200 mg, 0,41 mmol) a fost dizolvat în amoniac metanolic (2,2 mL de 13 M, 28,6 mmol). Soluţia a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte apoi concentrată *în vid* şi reziduul a fost azeotropizat cu MeOH (3 x 5 mL) pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carbo-xamidă (108 mg, 56%, amestec de patru izomeri) ca solid galben deschis. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 - 6,85 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 4,80 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,74 (q, J = 10,8 Hz, 1H), 2,63 - 2,37 (m, 2H), 1,99 (ddt, J = 37,8, 14,5, 7,3 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm; ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -76,93, -79,78, -136,32 (ddd, J = 19,5, 9,5, 5,8 Hz), -136,69 (ddd, J = 19,3, 9,4, 5,6 Hz), -153,54 (dd, J = 19,1, 6,3 Hz), -154,05 (d, J = 19,6 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,15 $(M+1)^+$; 472,15 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (108 mg, 0,23 mmol) a fost separată prin SFC chirală utilizând o coloană Lux Cellulose-2, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 10 mm de la Fenomenex, Inc. pentru a da doi izomeri individuali care au configuraţie absolută necunoscută:

Izomerul care eluează primul (rt = 3,22 min): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-piridin-2-carboxamidă (**63**, 29 mg, 27%); ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,4 $(M+1)^+$ şi 472,4 $(M-1)^-$.

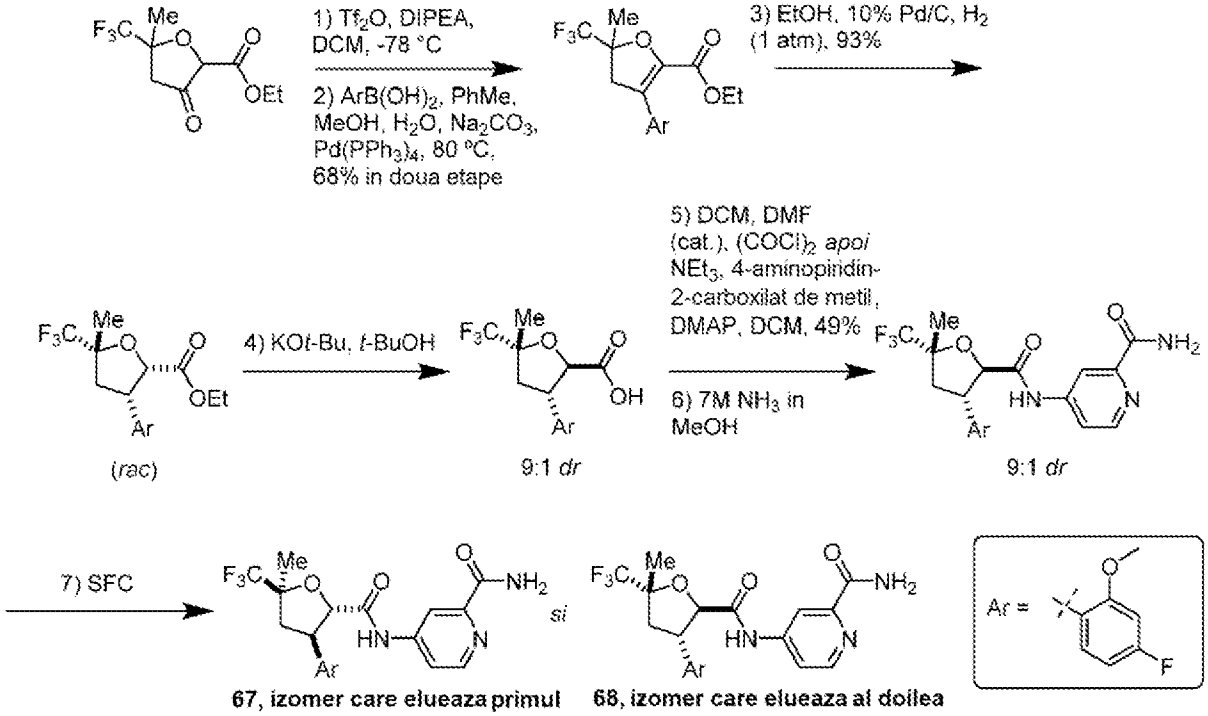
Izomerul care eluează al doilea (rt = 4,63 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**64**, 35 mg, 32%); ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,4 $(M+1)^+$ şi 472,4 $(M-1)^-$.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 9, cu excepţia că trimetilacetaldehidă a fost utilizată ca materie primă în loc de 1,1,1-trifluoro-2-butanonă în etapa 1. În etapa 9, purificarea a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Regis Technologies pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
65	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-*terţ*-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe Coloană Whelk01, rt = 1,18 min)	ESI-MS *m/z* calc. 433,1813, găsit 434,2 $(M+1)^+$; 432,3 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,23 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 1H), 4,75 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,06 (d, J = 5,0Hz, 3H), 2,51 (dd, J = 13,2, 11,7 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 13,2, 8,3 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H) ppm.
66	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-terţ-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe coloană Whelk01, rt = 1,68 min)	ESI-MS *m/z* calc. 433,1813, găsit 434,2 $(M+1)^+$; 432,3 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,23 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,48 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 2H), 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,8, 8,1 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,97 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 2,77 (dd, J = 13,9, 8,4 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 13,8, 11,7 Hz, 1H), 1,56 (s, 2H) ppm.

Exemplul 10

***rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (67) şi *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (68)**



Etapa 1:

Anhidridă triflică (1,5 mL, 8,92 mmol) a fost adăugată în picătură la o soluţie de 5-metil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (1,66 g, 6,91 mmol) şi DIPEA (3,6 mL, 20,67 mmol) în DCM (50 mL) agitată la -78 °C. După 3 ore a fost adăugată soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$, straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu DCM. Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluoro-metilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (2,573 g), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 2:

O soluţie de 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (2,573 g, 6,91 mmol), acid (4-fluoro-2-metoxi-fenil)boric (1,84 g, 10,83 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (600 mg, 0,52 mmol) şi Na_2CO_3 (1,8 g, 16,98 mmol) în PhMe (30 mL), MeOH (3 mL) şi H_2O (3 mL) a fost degazat, apoi încălzit la 80 °C timp de 16 ore. Reacţia a fost răcită la temperatura ambiantă, diluată cu EtOAc, straturile au fost separate şi stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat şi concentrat *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (80 g SiO_2, 0 până la 20% EtOAc în benzină) a dat 4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (1,64 g, 68% în două etape) ca ulei galben. ESI-MS *m/z* calc.

348,09848, găsit 349,2 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

EtOH (45 mL) a fost adăugat într-un balon care conţine 4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (1,64 g, 4,71 mmol) şi Pd/C (500 mg, 0,47 mmol). Amestecul a fost degazat apoi agitat sub un balon de hidrogen pentru 24 ore. Amestecul a fost filtrat prin Celite, spălat cu EtOH, şi concentrat *în vid*. Pd/C (500 mg, 0,47 mmol) a fost adăugat la reziduu, şi amestecul a fost suspendat în EtOH (45 mL). Amestecul a fost degazat apoi agitat sub un balon de hidrogen pentru 24 ore. Amestecul a fost filtrat prin Celite, spălat cu EtOH, şi concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (1,53 g, 93%) ca un solid alburiu. ESI-MS *m/z* calc. 350,11414, găsit 351,2 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

O soluţie de *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorome-til)-tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (10 mg, 0,029 mmol) şi KO*t*-Bu (192 mg, 1,711 mmol) în *terţ*-butanol (0,3 mL) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 30 minute. Reacţia a fost diluată în EtOAc şi stinsă prin adăugarea de soluţie apoasă saturată de NH_4Cl. Acest procedeu a fost repetat de încă 19 ori şi cele 20 reacţii combinate pentru restul de prelucrare. Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu EtOAc. Stratul apos a fost apoi acidulat cu HCl 1M şi extras din nou. Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorome-til)tetrahidrofuran-2-carboxilic (186 mg) ca un reziduu portocaliu, într-un raport diastereomeric 9:1, care a fost preluat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 5:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (222 mg în raport diastereomeric 9:1, 0,69 mmol) în DCM (7,0 mL) a fost adăugată DMF (10 µL, 0,13 mmol) şi clorură de oxalil (200 µL, 2,29 mmol). Reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 30 minute înainte de a fi concentrată *în vid*. Reziduul a fost diluat în DCM (5 mL) şi adăugat în picătură la o soluţie de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (160 mg, 1,05 mmol) şi Et_3N (500 µL, 3,59 mmol) în DCM (2,0 mL) agitată la 0 °C. DMAP (8 mg, 0,06548 mmol) a fost adăugat şi reacţia a fost agitată la 0 °C 10 minute, apoi încălzită la temperatura ambiantă şi agitată încă 16 ore. Amestecul de reacţie a fost diluat în DCM şi spălat cu soluţie HCl 2M. Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$), filtrat şi concentrat *în vid* direct pe silica gel. Purificarea prin flash cromatografie (40 g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în benzină) a dat *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (154 mg, 49%) ca amestec de diastereomeri 9:1. ESI-MS *m/z* calc. 456,13083, găsit 457,3 $(M+1)^+$; 455,2 $(M-1)^-$.

Etapa 6:

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahi-drofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (154 mg într-un amestec de diastereomeri 9:1, 0,34 mmol) a fost dizolvat în amoniac metanolic (2,0 mL de 7 M, 14,00 mmol) şi soluţia a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte, apoi amestecul a fost concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă, ca un amestec de diastereomeri. ESI-MS *m/z* calc. 441,13116, găsit 442,1 $(M+1)^+$; 440,3 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

Enantiomerii diastereomerului major de *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (15 mg, 0,03398 mmol) au fost separaţi prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak AS-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Daicel Corporation pentru a da doi izomeri individuali care au configuraţie absolută necunoscută:

Izomerul care eluează primul (rt = 1,44 min): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**67**, 3,2 mg, 42%); ESI-MS *m/z* calc. 441,13116, găsit 442,8 $(M+1)^+$; 440,8 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 2,98 minute. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,08 - 7,94 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,64 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,91 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 11,6, 6,7 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H) ppm.

Izomerul care eluează al doilea (rt = 1,63 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**68**, 4,1 mg, 52%). ESI-MS *m/z* calc. 441,13116, găsit 442,8 $(M+1)^+$; 440,8 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 2,98 minute.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând metoda descrisă în Exemplul 10, preluând diastereomer minor format în etapa 4. În etapa 7, purificarea a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,1 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
69	*rel*-(2*R*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe coloană (R,R)-Whelk-O1, rt = 1,44 min)	ESI-MS /z calc. 441,13116, găsit 442,1 $(M+1)^+$; 440,2 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 2,85 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,08 - 7,94 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,64 (td, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,91 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,24 (dd, J = 11,6, 6,7 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H) ppm.
70	*rel*-(2*S*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe coloană (R,R)-Whelk-O1, rt = 1,63 min)	ESI-MS *m/z* calc. 441,13116, găsit 442,2 $(M+1)^+$; 440,7 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 2,85 minute	

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând metoda descrisă în Exemplul 10, cu excepţia că 2-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan a fost utilizat ca partener de cuplare în cuplarea Suzuki din etapa 2. În etapa 4, THF a fost utilizată ca solvent mai degrabă decât *terţ*-butanol. În etapa 7, purificarea a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,1 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
71	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe coloană (R,R)-Whelk-O1, rt = 1,05 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,2 $(M+1)^+$; 454,2 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,05 minute	
72	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe coloană (R,R)-Whelk-O1, rt = 1,73 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,2 $(M+1)^+$; 454,2 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,06 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 3,63 (s,3H), 2,49 - 2,46 (m, 1H), 2,33 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,58 (s, 3H) ppm.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând metoda descrisă în Exemplul 10, cu excepţia că 2-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan a fost utilizat ca partener de cuplare în cuplarea Suzuki din etapa 2 şi condiţiile utilizate pentru epimerizare/hidroliză în etapa 4 sunt similare celor utilizat în Exemplul 2 etapa 7. În etapa 7, purificare a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,1 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
73	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe coloană (R,R)-Whelk-O1, rt = 2,61 min)	ESI-MS *m/z* calc. 477,11234, găsit 478,6 $(M+1)^+$; 476,6 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,03 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,42 - 7,07 (m, 3H), 4,69 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J = 11,8, 10,1, 8,1 Hz, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,43 (dd, J = 12,8, 8,2 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H) ppm.
74	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-	ESI-MS *m/z* calc. 477,11234, găsit 478,6 $(M+1)^+$; 476,6 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,04 minute	

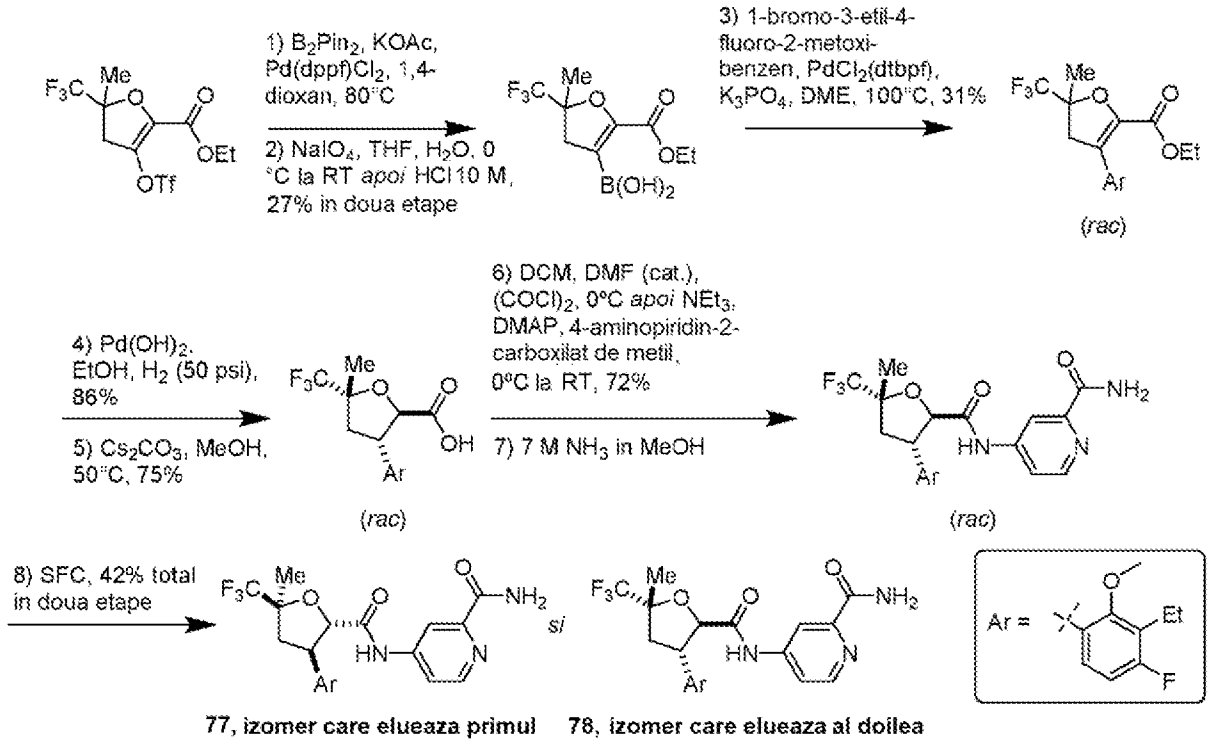
Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
	carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe coloană (R,R)-Whelk-O1, rt = 3,32 min)		

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând metoda descrisă în Exemplul 10, cu excepţia că acid (2,4-difluoro-3-metil-fenil)boric a fost utilizat ca partener de cuplare în cuplarea Suzuki din etapa 2 şi condiţiile utilizate pentru epimerizare/hidroliză în etapa 4 sunt similare celor utilizate în Exemplul 1 etapa 3:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
75	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează primul prin SFC pe Coloană Chiralpak AS-H, rt = 2,89 min)	ESI-MS *m/z* calc. 443,12683, găsit 444,6 $(M+1)^+$; 442,7 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,12 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 - 7,99 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,07 - 3,94 (m, 1H), 2,56 - 2,44 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,57 (s, 3H) ppm.
76	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe Coloană Chiralpak AS-H, rt = 3,71 min)	ESI-MS *m/z* calc. 443,12683, găsit 444,6 $(M+1)^+$; 442,7 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,12 minute	

Exemplul 11

rel-(2_S_,3_R_,5_S_)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (77) şi _rel_-(2_R_,3_S_,5_R_)- 4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (78)



77, izomer care elueaza primul **78, izomer care elueaza al doilea**

Etapa 1 şi 2:

La o soluţie agitată de 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (10 g, 26,865 mmol) în 1,4-dioxan (150 mL), Acetat de potasiu (8 g, 81,514 mmol) şi 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboro-lan-2-il)-1,3,2-dioxaborolan (27 g, 106,32 mmol) au fost adăugate. Amestecul de reacţie a fost de-gazat cu argon gazos apoi $Pd(dppf)Cl_2$ (983 mg, 1,3434 mmol) a fost adăugat la acest amestec de reacţie şi s-a încălzit la 80 °C sub argon timp de 15 min. Reacţie a fost monitorizată prin TLC. Reacţia a fost lăsată să se răcească la temperatura camerei. Apoi a fost diluată cu EtOAc (500 mL) şi apă (300 mL). Apoi filtrată prin pat de celite, două straturi au fost separate şi stratul apos a fost extras cu EtOAc (300 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrate sub vid.

Produsul brut a fost dizolvat în THF (30 mL) şi H_2O (15 mL), răcit la 0-5 °C. $NaIO_4$ (17 g, 79,479 mmol) a fost adăugat în amestecul de reacţie în porţii şi a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 min. Apoi HCl (10 mL de 1 M, 10,000 mmol) a fost adăugat şi masa de reacţie a fost agitată 4 ore. Apoi masa de reacţie a fost diluată cu apă (200 mL) şi EtOAc (500 mL). Straturile au fost separate. Stratul organic a fost spălat cu soluţie de saramură. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru şi concentrat sub presiune redusă. Masa brută a fost purificată prin cromatografie pe silica gel utilizând 2-10% EtOAc în hexan pentru a obţine un solid galben, acesta a fost spălat cu hexan pentru a obţine acid [5-etoxicarbonil-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-4-il]boric (2,5 g, 27%) ca solid alb. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 18,24 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

Etapa 3:

La o soluţie agitată de 1-bromo-3-etil-4-fluoro-2-metoxi-benzen (3 g, 12,87 mmol) şi acid [5-etoxicarbonil-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-4-il]boric (3,79 g, 14,16 mmol) în DME (15 mL) a fost adăugat K_3PO_4 (7,65 g, 36,04 mmol). Amestecul a fost degazat cu N_2 gazos pentru 5 minute urmate de adăugarea de $PdCl_2$(dtbpf) (838,86 mg, 1,29 mmol) şi încălzire la 100 °C timp de 4 ore. Amestecul de reacţie a fost filtrat printr-un strat de celite, filtratul a fost diluat cu apă (50 mL) şi stratul apos a fost extras cu EtOAc (100 mL). Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$), filtrat şi evaporat *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0 până la 3% EtOAc în hexan) a dat 4-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (1,5 g, 31%) ca lichid galben deschis. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,1823 (t, J = 7 Hz, 1H), 6,9648 (t, J = 8,8 Hz, 1H) 4,0401 (q, J = 6,9Hz, 2H), 3,5996 (s, 3H), 3,4321 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,1492 (d, J = 17,6Hz, 1H), 2,6211-2,5858 (m, 2H), 1,614 (s, 3H), 1,1339 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,0159 (t, J = 7 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 376,1298, găsit 377,0 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

La o soluţie agitată de 4-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluoro-metil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (1,5 g, 3,99 mmol) în etanol (50 mL) a fost adăugat $Pd(OH)_2$ (4,5 g, 32,04 mmol). Reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore într-un agitator Parr sub o presiune de hidrogen de 50 psi. Masa de reacţie a fost filtrată prin pat de celite, filtratul a fost evaporat sub presiune redusă pentru a obţine un compus brut. Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 30% EtOAc în hexan) a dat *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (1,3 g, 86%) ca solid alb. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,04 (t, J = 6,9Hz, 1H), 6,92 (t,J = 9Hz, 1H) 4,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,59 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 3H), 2,31-2,26 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,72 (t, J = 7Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 3 78,1454, găsit 379,0 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

La o soluţie agitată de *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (1,2 g, 3,17 mmol) în MeOH (10 mL) a fost adăugat carbonat de cesiu (2,07 g, 6,34 mmol). Reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă pentru 1h apoi a fost încălzită la 50 °C pentru 16 h. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* apoi a fost adăugată apă (5 mL). Stratul apos a fost acidulat cu HCl 1M, până la pH neutru. Stratul apos a fost extras în amestec 10% metanol-DCM (2 x 50 mL) şi stratul organic a fost evaporat *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carboxilic (1 g, 75%) ca lichid incolor, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 7,29-7,25 (m,1H) 6,99 (t, J = 9 Hz,1H), 4,44 (d, J = 10,4, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,27-1,98 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,14 (t,J = 7,4Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 350,1141, găsit 351,0 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (100 mg, 0,29 mmol) în DCM (2,5 mL) agitată la 0 °C a fost adăugată DMF (5 µL, 0,065 mmol) şi clorură de oxalil (100 µL, 1,15 mmol). După 30 minute amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* apoi diluat în DCM (2,3 mL) şi adăugat în picătură la o soluţie de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (60 mg, 0,39 mmol), DMAP (4 mg, 0,033 mmol) şi Et_3N (250 µL, 1,79 mmol) în DCM (2 mL) agitată la 0 °C. După 10 minute reacţia a fost încălzită la temperatura ambiantă şi agitată pentru 16 h. Amestecul de reacţie a fost concentrat pe silica gel şi purificat prin flash cromatografie (40 g SiO_2, 0 până la 100 % EtOAc în heptan) pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (109 mg, 72%). ESI-MS *m/z* calc. 484,16214, găsit 485,8 $(M+1)^+$; 483,1 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (109 mg, 0,20 mmol) şi amoniac (10 mL de 7 M, 70,00 mmol) au fost agitate la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]-amino]piridin-2-carboxamidă (105 mg, conţinând 8% dintr-un izomer minor nedorit), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 469,16248, găsit 470,2 $(M+1)^+$; 468,2 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

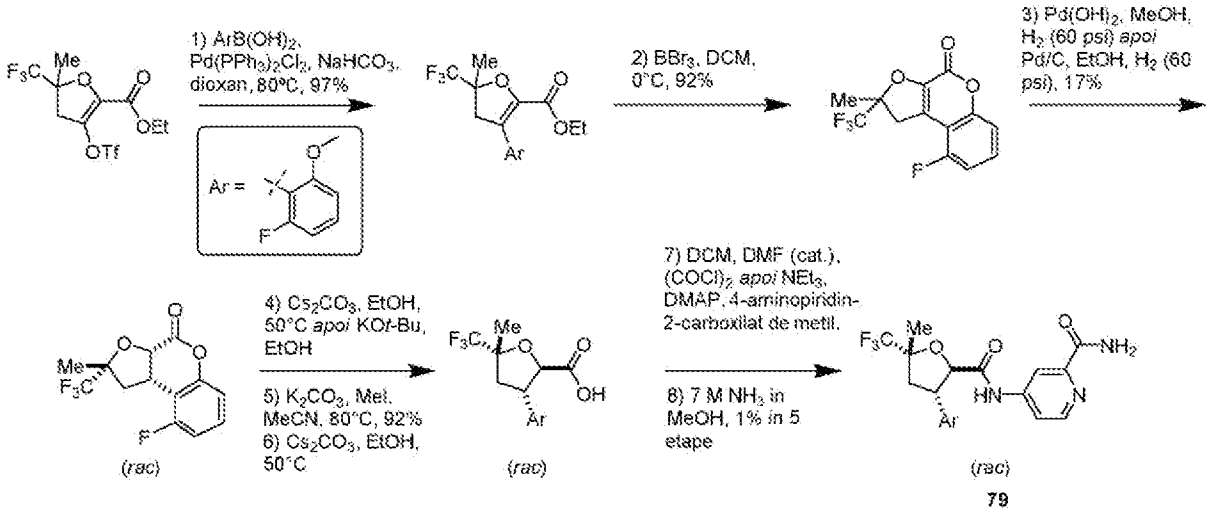
rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (105 mg, 0,22mmol) a fost separată prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak AS-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments pentru a da doi izomeri individuali care au configuraţie absolută necunoscută:

Izomerul care eluează primul (rt = 3,22 min): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-piridin-2-carboxamidă (77, 22,6 mg, 22%); ESI-MS *m/z* calc. 469,16248, găsit 470,2 $(M+1)^+$; 468,2 $(M-1)^-$

Izomerul care eluează al doilea (rt = 4,63 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-piridin-2-carboxamidă (**78**, 20,7 mg, 20%); ESI-MS *m/z* calc. 469,16248, găsit 470,3 $(M+1)^+$; 468,2 $(M-1)^-$.

Exemplul 12

***rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (79)**



Etapa 1:

Un amestec de 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (1550 mg, 4,16 mmol), acid (2-fluoro-6-metoxi-fenil)boric (690 mg, 4,06 mmol) şi $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (160 mg, 0,23 mmol) în dioxan (35 mL) şi soluţie apoasă saturată $NaHCO_3$ (exces) a fost degazat şi reumplut cu azot (x 3 înainte să fie adăugat catalizator, apoi x 3 cu catalizator). Amestecul de reacţie a fost încălzit la 80 °C pentru 24 ore înainte de a fi răcit la temperatura ambiantă şi concentrat *în vid.* Reziduul a fost redizolvat în EtOAc şi soluţia a fost spălată cu apă/saramură. Straturile au fost separate şi stratul organic a fost filtrat printr-un cartuş de celite (10 g), eluând cu EtOAc, apoi concentrat *în vid* pentru a da 4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (1,40 g, 97%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 348,09848, găsit 349,1 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

BBrs (6,30 mL de 1 M, 6,34 mmol) a fost adăugat în picătură într-o soluţie răcită cu gheaţă de 4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (1450 mg, 4,16 mmol) în DCM (5,65 mL). După terminare, amestecul a fost stins cu apă şi soluţie de bicarbonat de sodiu. Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi concentrat *în vid.* Uleiul a fost dizolvat în DCM (6,75 mL) şi agitat la temperatura ambiantă în timp ce TFA (1,014 g, 685 µL, 8,90 mmol) a fost adăugat. Amestecul a fost încălzit la 45 °C timp de 30 minute apoi stins cu soluţie de bicarbonat de sodiu, extras cu DCM şi stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi concentrat *în vid* pentru a da 9-fluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-1,2-dihidro-4*H*-furo[2,3-*c*]cromen-4-onă (1,1 g, 92%) ca solid maro ceros, care a fost utilizată fără nici o purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,39 - 7,19 (m, 2H), 3,86 - 3,59 (m, 2H), 1,72 (d, J = 1,0 Hz, 3H) ppm.

Etapa 3:

9-fluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-1,2-dihidro-4*H*-furo[2,3-*c*]cromen-4-onă (1100 mg, 3,82 mmol) a fost dizolvată în MeOH (50 mL) şi această soluţie a fost adăugată la $Pd(OH)_2$ (3 g, 21,4 mmol) într-un vas Parr de 250 mL. Amestecul a fost agitat sub hidrogen la 60 psi la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacţie a fost filtrat şi concentrat *în vid.* Reziduul a fost redizolvat în etanol (50 mL) şi adăugat la Pd/C (1,1 g), apoi agitat sub hidrogen la 60 psi la temperatura ambiantă pentru 60 ore înainte de a fi filtrat şi concentrat *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (12 g SiO_2, 10 până la 40% EtOAc în heptan) a dat *rac*-(2*R*,3a*S*,9b*S*)-9-fluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3a,9b-tetrahidro-4*H*-furo[2,3-*c*]cromen-4-onă (190 mg, 17%), care a fost utilizată fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 290,0566, găsit 291,1 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

Carbonat de cesiu (430 mg, 1,32 mmol) a fost adăugat la o suspensie agitată de *rac*-(2*R*,3a*S*,9b*S*)-9-fluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3a,9b-tetrahidro-4*H*-furo[2, 3-*c*]cromen-4-onă (190 mg, 0,65 mmol) în etanol (4 mL) şi amestecul a fost încălzit la 50 °C timp de 2 ore. Reacţia a fost răcită la temperatura ambiantă şi concentrată *în vid.* Reziduul a fost redizolvat în etanol (4 mL) şi a fost adăugat *terţ*-butoxid de potasiu (4 eq.). Reacţia a fost agitată peste noapte înainte de a fi stinsă cu HCl 1M apos (5 mL), diluată cu EtOAc (10 mL) şi straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (3 x 10 mL), şi extractele organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (200 mg) ca solid alb, care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 5:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (200 mg, 0,65 mmol) în acetonitril (2 mL) a fost adăugat K_2CO_3 (380 mg, 2,75 mmol) şi MeI (263 mg, 1,85 mmol). Reacţia a fost încălzită la 80 °C pentru 6 ore într-un vas de reacţie etanşat, apoi răcită la temperatura ambiantă, diluată în DCM şi filtrat. Filtratul a fost cu grijă concentrat *în vid* utilizând o baie de apă rece pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (200 mg) ca ulei galben, care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 6:

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carboxilat de metil (200 mg, 0,59 mmol) a fost adăugat la o suspensie agitată de carbonat de cesiu (390 mg, 1,19 mmol) în etanol (4 mL) şi amestecul a fost încălzit la 50 °C timp de 2 ore. Reacţia a fost răcită la temperatura ambiantă şi concentrată *în vid*. Reziduul a fost dizolvat în HCl 1M apos (5 mL) şi EtOAc (10 mL) şi straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (3 x 10 mL) şi extractele organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorome-til)tetrahidrofuran-2-carboxilic (190 mg) ca solid alb, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 322,08282, găsit 321,1 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

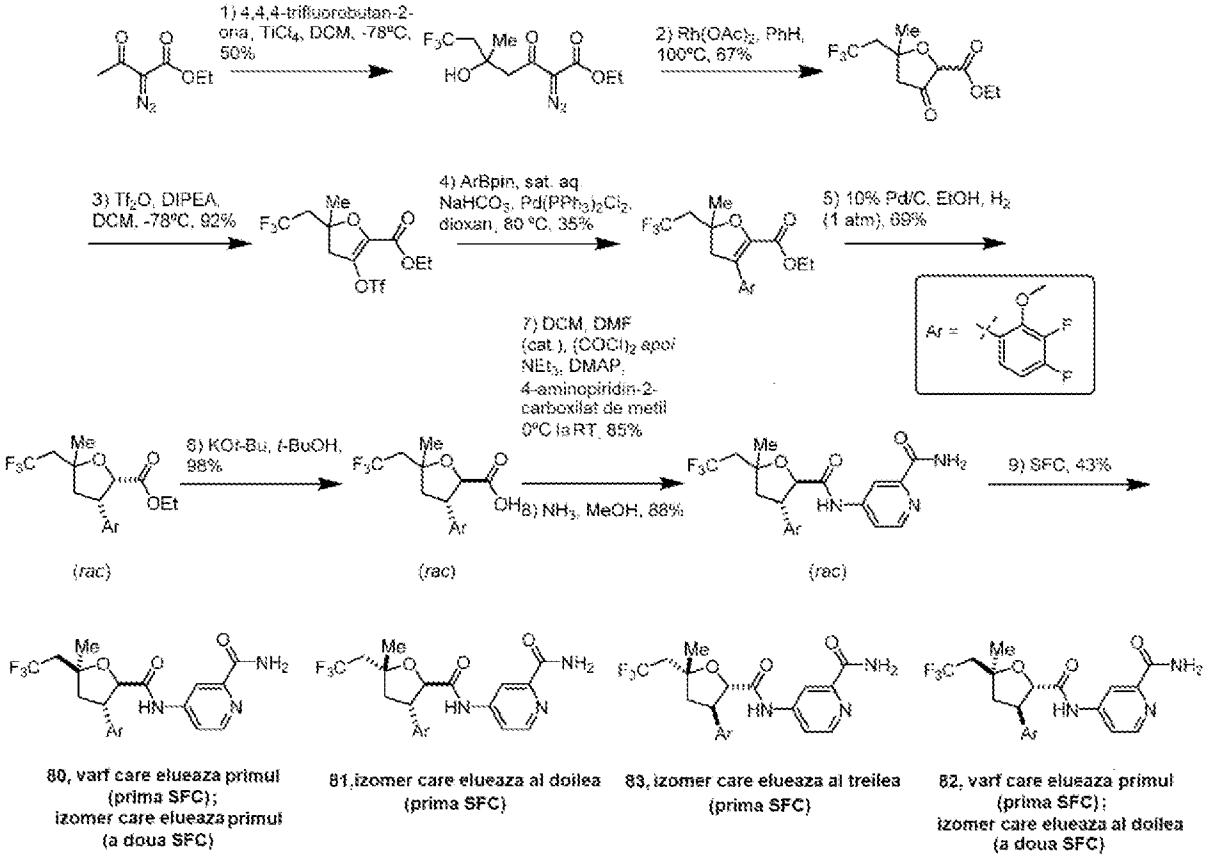
La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (190 mg, 0,59 mmol) în DCM (10 mL) agitată la temperatura ambiantă a fost adăugată DMF (4,6 µL, 0,059 mmol) şi clorură de oxalil (160 µL, 1,83 mmol). După 15 minute amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid*, reziduul a fost diluat în DCM (3 mL) şi adăugat în picătură în 5 minute la o soluţie răcită cu gheaţă de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (90 mg, 0,59 mmol), DMAP (3,7 mg, 0,030 mmol) şi NEt_3 (250 µL, 1,79 mmol) în DCM (5 mL). După încălzirea la temperatura ambiantă peste noapte amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM (50 mL) şi spălat cu soluţie de HCl 2M (50 mL). Stratul organic a fost trecut printr-un cartuş separator de faze şi filtratul este concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (250 mg), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 456,13083, găsit 457,1 $(M+1)^+$.

Etapa 8:

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (250 mg, 0,55 mmol) a fost dizolvat în amoniac metanolic (10 mL de 7 M, 70,00 mmol) şi agitat la temperatura ambiantă pentru 6 ore. Soluţia a fost concentrată *în vid* înainte de a fi purificată prin FractionLynx (gradient de amoniac superficial 5, în solvent de încărcare DMSO) pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**79**, 3,2 mg, 1% în 5 etape). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,61 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,26 (td, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,70 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 5,12 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,05 (td, J = 11,5, 8,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,10 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,14 (dd, J = 12,6, 8,1 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 441,13116, găsit 442,1 $(M+1)^+$; 440,3 $(M-1)^-$.

<u>Exemplul 13</u>

***rel*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (80), *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (81), *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (82) şi *rel*-(2*S*,3*R*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (83)**



Etapa 1:

$TiCl_4$ (20 mL de 1 M, 20,0 mmol) şi Et_3N (2,77 mL, 19,9 mmol) au fost adăugate secvenţial şi în picătură la o soluţie de 2-diazo-3-oxo-butanoat de etil (2,47 mL, 17,89 mmol) în DCM (100 mL) într-un balon cu trei gâturi, agitată la -78 °C . După 1 h, o soluţie de $Ti(OiPr)_4$ (5,6 mL, 19,0 mmol) şi 4,4,4-trifluorobutan-2-onă (2,33 g, 18,5 mmol) în DCM (20 mL) a fost adăugată la amestec prin pâlnie de adăugare. După încă 5 ore reacţia a fost stinsă prin adăugarea de soluţie saturată aq. de NH_4Cl. Stratul apos a fost separat şi extras (DCM) şi organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid.* Purificarea (80 g SiO_2, 0 până la 20% EtOAc în heptan) a dat 2-diazo-7,7,7-trifluoro-5-hidroxi-5-metil-3-oxo-heptanoat de etil (2,5 g, 50%) ca ulei incolor. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 3,31 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,63 - 2,37 (m, 2H), 1,42 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

Etapa 2:

O suspensie de tetraacetat de rodiu (68 mg, 0,15 mmol) în benzen (60 mL) a fost încălzită la 100 °C pentru 10 minute. O soluţie de 2-diazo-7,7,7-trifluoro-5-hidroxi-5-metil-3-oxo-heptanoat de etil (2500 mg, 8,858 mmol) în benzen (22 mL) a fost apoi adăugată în picătură prin pâlnie de adăugare. După 2 ore reacţia a fost răcită la temperatura ambiantă, filtrată prin celite, spălată cu DCM, şi concentrată *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (40 g SiO_2, 0 până la 20% EtOAc în heptan) a dat 5-metil-3-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (1,5 g, 67%) ca ulei incolor, într-un amestec de diastereomeri 1:1. ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,38 - 4,18 (m, 2H), 2,86 - 2,66 (m, 2H), 2,65 - 2,49 (m, 2H), 1,57 (dd, J = 52,9, 1,1 Hz, 3H), 1,32 (td, J = 7,1, 2,4 Hz, 3H) ppm.

Etapa 3:

Trifluorometansulfonat de trifluorometilsulfonil (2,18 g, 7,72 mmol) a fost adăugat la o soluţie de 5-metil-3-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (1,50 g, 5,90 mmol) şi DIPEA (2,3 g, 17,8 mmol) în DCM (50 mL) agitată la -78 °C. După 4 ore a fost adăugată soluţie saturată aq. $NaHCO_3$, straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu DCM, uscat ($MgSO_4$) şi concentrat *în vid* pentru a da 2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (2,1 g, 92%), care a fost utilizat fără nici o purificare suplimentară.

Etapa 4:

Un amestec de 2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (850 mg, 2,20 mmol), 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (715

mg, 2,647 mmol) şi $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 mg, 0,11 mmol) în dioxan (20 mL) şi soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ (2 mL) a fost degazat extensiv şi încălzit la 80 °C. După 4 ore amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă şi filtrat printr-un cartuş de celite, spălat cu EtOAc, apoi concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin flash cromatografie (40 g SiO_2, 0 până la 20% EtOAc în heptan) pentru a da 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (290 mg, 35%) ca ulei clar. ESI-MS *m/z* calc. 380,1047, găsit 381,2 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

EtOH (10 mL) a fost adăugat la un amestec de 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-furan-5-carboxilat de etil (290 mg, 0,7625 mmol) şi Pd/C (10 g. % încărcare, 1000 mg, 0,94 mmol). Amestecul a fost degazat şi agitat sub un balon de hidrogen peste noapte. A fost adăugat Pd/C suplimentar (10 g. % încărcare, 1000 mg, 0,94 mmol), amestecul a fost degazat şi agitat sub un balon de hidrogen pentru încă 20h. Amestecul a fost trecut printr-un cartuş de celite, clătit cu DCM, şi filtratul este concentrat *în vid* şi purificat prin cromatografie pe coloană (12g SiO_2, 0 până la 40% EtOAc/Hexani) pentru a da *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (200 mg, 69%). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 6,95 - 6,81 (m, 2H), 4,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,09 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,84 - 3,63 (m, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 1H), 2,51 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,47 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 382,12036, găsit 383,3 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

O soluţie de *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (75 mg, 0,20 mmol) şi terţ-butoxid de potasiu (65 mg, 0,58 mmol) în *terţ*-butanol (2,2 mL) a fost agitată la temperatura ambiantă pentru 6h înainte de a fi stinsă cu soluţie saturată aq. de NH_4Cl şi diluată cu EtOAc. Straturile au fost separate şi stratul apos şi extras cu EtOAc. Stratul apos a fost apoi acidulat cu HCl 1M şi extras cu EtOAc suplimentar. Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (68 mg, 98%) care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 354,08905, găsit 355,0 $(M+1)^+$; 352,9 (M-1) '.

Etapa 7:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (60 mg, 0,17 mmol) în DCM (5 mL) a fost adăugată DMF (3 µL, 0,04 mmol) şi clorură de oxalil (50 µL, 0,57 mmol). După 15 minute la temperatura ambiantă reacţia a fost concentrată *în vid.* Reziduul a fost diluat în DCM (2 mL) şi adăugat în picătură la o soluţie de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (40 mg, 0,26 mmol), DMAP (2 mg, 0,016 mmol) şi Et_3N (150 µL, 1,08 mmol) în DCM (1 mL) agitat la 0 °C. După 10 minute la această temperatură, reacţia a fost încălzită la temperatura ambiantă şi agitată pentru încă 40 minute înainte de a fi diluată în DCM (50mL) şi spălată cu soluţie de HCl 2M (50 mL). Stratul organic a fost trecut printr-un cartuş separator de faze şi concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*, 5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (70 mg, 85%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 488,13705, găsit 489,3 $(M+1)^+$; 487,3 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (70 mg, 0,14 mmol) a fost agitat în amoniac metanolic (2 mL de 7 M, 14,00 mmol) la temperatura ambiantă peste noapte. Amoniac metanolic suplimentar (2 mL de 7 M, 14,00 mmol) a fost adăugat şi reacţia a fost lăsată pentru 6 ore înainte de a fi concentrată *în vid* pentru a da un amestec de *rac*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă şi *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (60 mg, 88%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,3 $(M+1)^+$; 472,3 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

Amestecul de *rac*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2, 2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă şi *rac*-(2*R*,3*S*, 5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă obţinut în Etapa 8 (60 mg, 0,1267 mmol) a fost separat prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Regis Technologies pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments pentru a da:

Izomeri care eluează primii (rt = 0,91 min): un amestec din ambii *rel*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetra-hidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**80**) şi *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-

trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbo-nil]amino]piridin-2-carboxamidă (**82**), care necesită separare în continuare.

Izomerul care eluează al doilea (rt = 1,29 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]-amino]piridin-2-carboxamidă (**81**, 9,9 mg, 16,5%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,58 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 8,1, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 9,1, 7,2 Hz, 1H), 5,60 - 5,55 (m, 1H), 4,51 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,80 (q, J = 9,8 Hz, 1H), 2,48 (dddd, J = 26,3, 15,2, 11,0, 4,2 Hz, 2H), 2,22 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,4 $(M+1)^+$; 472,4 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al treilea (rt = 1,45 min): *rel*-(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]-amino]piridin-2-carboxamidă (**83**, 4,8 mg, 8%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,59 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,53 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,66 (q, J = 10,5 Hz, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 3H), 2,01 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,4 $(M+1)^+$; 472,4 $(M-1)^-$.

Vârful care eluează primul a fost în continuare separat prin SFC chirală utilizând o coloană Lux Cellulose-2, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 10 mm de la Fenomenex, Inc. pentru a da doi izomeri individuali care au configuraţie absolută necunoscută:

Izomerul care eluează primul (rt = 4,05 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piri-din-2-carboxamidă (**80**, 3,6 mg, 6%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,76 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 5,5, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,02 (ddd, J = 8,0, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 9,1, 7,3 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,68 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 3,81 (td, J = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 1,62 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,3 $(M+1)^+$; 472,4 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al doilea (rt = 4,39 min): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluo-ro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-piridin-2-carboxamidă (**82**, 7 mg, 11,7%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,72 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,02 (ddd, J = 8,1, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 9,1, 7,2 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,66 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 4,02 - 3,90 (m, 1H), 2,63 (dddd, J = 26,4, 15,2, 11,0, 4,2 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 1,59 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,4 $(M+1)^+$; 472,4 $(M-1)^-$.

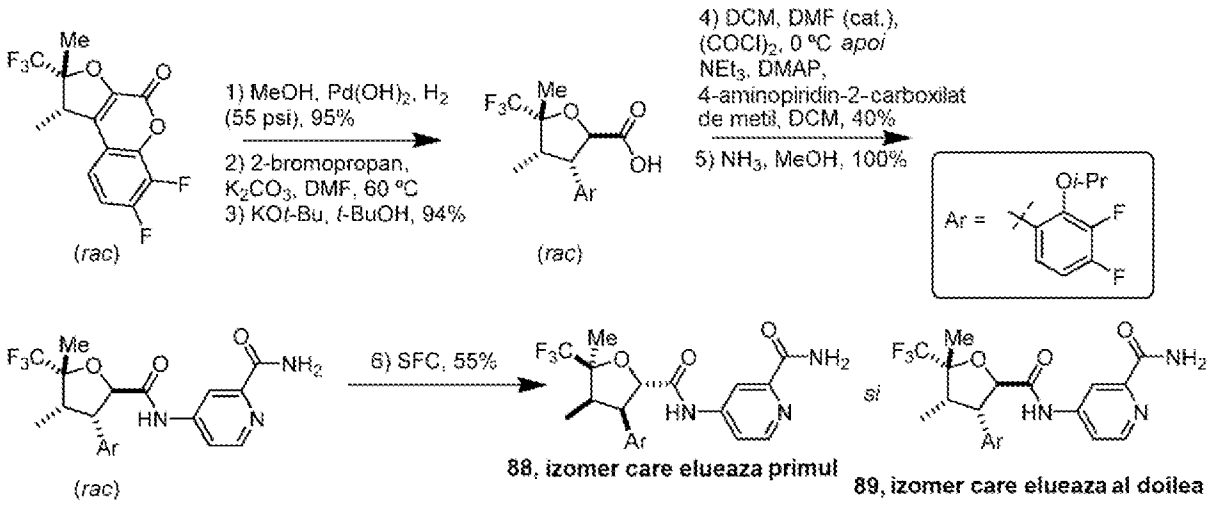
Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 13, cu excepţia că 3,3-difluoro-butan-2-onă a fost utilizată ca materie primă în loc de 4,4,4-trifluorobutan-2-onă în etapa 1. În etapa 6, etanol a fost utilizat ca solvent mai degrabă decât *terţ*-butanol:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
84	*rel*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (vârf care eluează primul prin SFC pe Coloană Whelk01, rt = 1,18 min; Izomerul care eluează primul prin SFC pe Coloană Lux Cellulose-2, rt = 2,35 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,01 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,40 (dd, J = 5,4, 2,4 Hz, 1H), 8,21 - 8,05 (m, 1H), 7,92 (q, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 5,9, 2,9 Hz, 1H), 6,94 - 6,73 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 10,6, 2,8 Hz, 1H), 3,89 (q, J = 2,3 Hz, 3H), 3,85 (dd, J = 8,9, 5,7 Hz, 1H), 2,62 - 2,49 (m, 1H), 2,16 (dt, J = 12,7, 5,4 Hz, 1H), 1,70 (td, J = 19,0, 2,9 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 2,9 Hz, 3H) ppm.
85	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (vârf care eluează primul prin SFC pe Coloană Whelk01, rt	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 2,89 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,30 (dd, J = 5,6, 1,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 6,75 - 6,63 (m, 1H), 6,60 (tdd, J =9,2, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,36 (dddd, J = 12,4, 9,5, 7,1, 2,0 Hz, 1H),
85	= 1,18 min; Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe Coloană Lux Cellulose-2, rt = 3,69 min)		4,03 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 2,62 - 2,47 (m, 1H), 1,95 (ddd, J = 12,5, 7,3, 1,7 Hz,

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
			1H), 1,77 (td, J = 19,4, 2,1 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 1,9 Hz, 3H) ppm.
86	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care eluează al doilea prin SFC pe Coloană Whelk01, rt = 1,39 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 2,89 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d$_4$) δ 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 6,64 (ddd, J = 8,0, 5,6, 1,9 Hz, 1H), 6,55 (td, J = 9,2, 7,2 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 9,9, 1,2 Hz, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 3,97 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 2,50 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,91 (dd, J = 12,5, 7,1 Hz, 1H), 1,72 (t, J = 19,5 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H) ppm.
87	*rel*-(2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (izomerul care eluează al treilea prin SFC pe Coloană Whelk01, rt = 1,81 min)	ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,2 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 2,98 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (dq, J = 4,4, 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (ddd, J = 8,1, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 9,2, 7,4 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,83 - 3,67 (m, 4H), 3,14 - 3,06 (m,1H), 3,04 (s, 2H), 2,49 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 1,64 (d, J = 19,0 Hz,
			2H), 1,43 (s, 3H) ppm.

Exemplul 14

***rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (88) şi *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (89)**



Etapa 1:

MeOH (620 mL) a fost adăugat într-un balon cu agitator Parr conţinând *rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2-dihidro-4*H*-furo[2,3-*c*]cromen-4-onă (32,3 g, 100,9 mmol) şi $Pd(OH)_2$ (24 g, 34,18 mmol). Amestecul a fost degazat şi represurizat la 55 psi H_2, şi lăsat să se agite 2 zile. Amestecul a fost filtrat, a fost spălat catalizatorul cu DCM urmat de EtOAc şi metanol, şi filtratul este concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (34 g, 95%). ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d$_4$) δ 7,05 (ddt, J = 9,1, 7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 10,1, 9,0, 7,6 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,93 (h, J = 7,4 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,89 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 354,08905, găsit 353,6 $(M-1)^-$.

Etapa 2:

2-bromopropan (210 µL, 2,24 mmol) a fost adăugat la o soluţie de *rac*-(2*S*,3*S*, 4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (260 mg, 0,73 mmol) şi K_2CO_3 (305 mg, 2,21 mmol) în DMF (3,7 mL). Reacţia a fost încălzită la 60 °C timp de 2 ore înainte să fie adăugat 2-bromo-propan (210 µL, 2,24 mmol) suplimentar. După încă 2 ore de agitare la 60 °C reacţia a fost răcită la temperatura ambiantă şi diluată cu soluţie de NH_4Cl. Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carboxilat de metil (271 mg) ca un ulei care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 3:

La o soluţie de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (270 mg, 0,68 mmol) în *terţ*-butanol (5 mL) agitată la temperatura ambiantă a fost adăugat terţ-butoxid de potasiu (155 mg, 1,38 mmol). Reacţia a fost agitată timp de 2 ore înainte de a fi diluată în EtOAc şi stinsă prin adăugarea de HCl 1M. Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-izopropoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (246 mg, 94%) ca galben reziduu. ESI-MS *m/z* calc. 382,12036, găsit 381,6 $(M-1)^-$.

Etapa 4:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (246 mg, 0,64 mmol) în DCM (6 mL) agitată la 0 °C a fost adăugată DMF (5 µL, 0,065 mmol) şi clorură de oxalil (170 µL, 1,95 mmol). După 30 minute reacţia a fost concentrată *în vid* şi reziduul diluat în DCM (4 mL). Această soluţie a fost adăugat în picătură la o soluţie de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (145 mg, 0,95 mmol) şi Et_3N (450 µL, 3,229 mmol) în DCM (2 mL) agitată la 0 °C. DMAP (7 mg, 0,057 mmol) a fost adăugat şi reacţia a fost agitată la această temperatură 10 minute înainte de a fi încălzită la temperatura ambiantă şi agitată peste noapte. Amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM şi spălat cu HCl 1M soluţie. Straturile organice au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid,* direct pe silica gel. Purificarea prin flash cromatografie (24 g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în benzină) a dat *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (133 mg, 40%). ESI-MS *m/z* calc. 516,16833, găsit 517,7 $(M+1)^+$; 515,8 $(M-1)^-$.

Etapa 5:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (133 mg, 0,26 mmol) a fost agitat în amoniac metanolic (8 mL de 7 M, 56,00 mmol) la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (130 mg, 100%). ESI-MS *m/z* calc. 501,1687, găsit 502,6 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

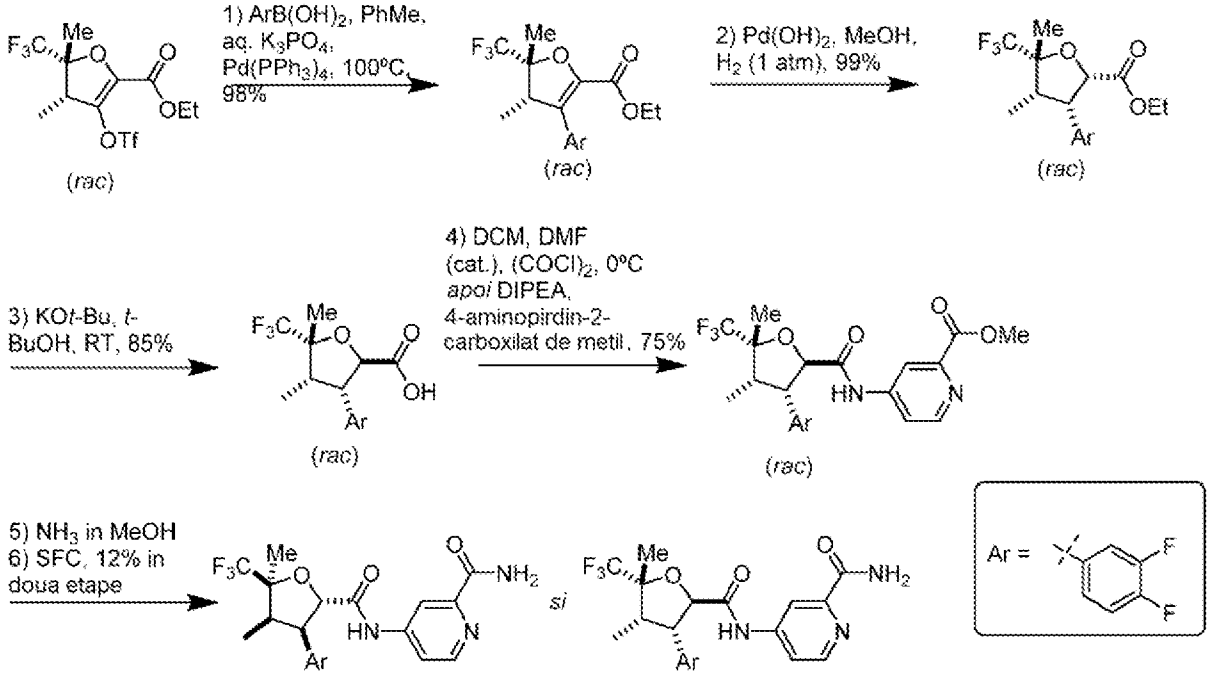
rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-(4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (130 mg, 0,26 mmol) a fost separată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Regis Technologies pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments pentru a da:

Izomeri care eluează primii (rt = 0,84 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**88**, 38 mg, 29%). ESI-MS *m/z* calc. 501,1687, găsit 502,2 $(M+1)^+$; 500,2 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al doilea (rt = 1,29 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**89**, 34,2 mg, 26%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,74 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 5,09 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 2,74 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,71 (d, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 501,1687, găsit 502,2 $(M+1)^+$; 500,2 $(M-1)^-$.

Exemplul 15

***rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (90) şi *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (91)**



90, izomer care elueaza primul **91, izomer care elueaza al doilea**

Etapa 1:

La o soluţie degazată de *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (2 g, 4,85 mmol) în toluen (25 mL) a fost adăugat K_3PO_4 (8,5 mL de 2 M, 17,00 mmol) şi acid (3,4-difluorofenil)boric (860 mg, 5,45 mmol). Amestecul a fost suplimentar degazat pentru 10 minute înainte să fie adăugat tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (285 mg, 0,25 mmol). Reacţia a fost agitată la 100 °C timp de 2 ore înainte ca solventul să fie îndepărtat *în vid* şi reziduul este diluat cu apă. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (3 x 100 mL) şi straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid*. Purificare prin flash cromatografie (SiO_2, 2 până la 5% EtOAc în hexan) a dat *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (1,7 g, 98%) ca ulei incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 - 7,38 (m, 2H), 7,21 (ddt, J = 8,4, 4,1, 1,6 Hz, 1H), 4,20 - 3,98 (m, 2H), 3,78 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 5,64 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 350,0941, găsit 351,0 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

Pd/C (10 g. % încărcare, 456 mg, 0,43 mmol) a fost adăugat la o soluţie de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (1,00 g, 2,86 mmol) în EtOH (50 mL) şi amestecul a fost degazat în vid. Balonul a fost reumplut cu hidrogen şi un balon de hidrogen a fost barbotat prin soluţie timp de 5 minute. Reacţia a fost agitată sub un balon de hidrogen la temperatura ambiantă timp de 3 ore înainte ca balonul să fie reîmprospătat şi barbotarea repetată. Reacţia a fost apoi lăsată să se agite sub un balon de hidrogen timp de 3 zile. Amestecul de reacţie a fost filtrat prin celite şi filtratul a fost uscat *în vid* pentru a da *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (1000 mg, 99%) ca ulei incolor care a cristalizat la repaus. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,97 (dt, J = 10,0, 8,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 4,76 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,96 (ttt, J = 10,8, 7,1, 3,8 Hz, 2H), 3,60 (dd, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 2,71 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 3H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,79 (dq, J = 7,6, 1,9 Hz, 3H) ppm.

Etapa 3:

O soluţie de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (1,26 g, 3,58 mmol) şi KO*t*-Bu (801 mg, 7,14 mmol) în *terţ*-butanol (34 mL) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacţia a fost diluată cu EtOAc şi acidulată la pH 2 cu HCl 1M. Stratul apos a fost extras suplimentar cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (1,22 g, 76%) ca ulei galben pal. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,17 (dt, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 11,3, 7,4, 2,3 Hz, 1H),

6,97 (ddd, J = 8,5, 3,9, 1,8 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 2,64 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 0,85 (dq, J = 7,4, 2,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 324,0785, găsit 323,1 $(M-1)^-$.

Etapa 4:

Clorură de oxalil (28 µL, 0,32 mmol) a fost adăugată la o soluţie de acid rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (50 mg, 0,13 mmol) în DCM (1 mL) şi DMF (5 µL, 0,065 mmol) agitată la 0 °C, şi amestecul a fost încălzit la temperatura ambiantă în 30 min înainte de a fi concentrat *în vid.* Reziduul a fost azeotropizat utilizând toluen şi reziduul a fost dizolvat în DCM (1 mL). La această nouă soluţie a fost adăugată DIPEA (46 µL, 0,26 mmol) şi 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (20,4 mg, 0,13 mmol) şi reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea de MeOH şi amestecul a fost evaporat *în vid.* Purificarea prin HPLC preparativă cu fază inversă (eluent bazic) a dat *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (45 mg, 75%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (dt, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 5,00 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (dd, J = 10,3, 8,5 Hz, 1H), 2,67 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,88 (dt, J = 7,3, 2,4 Hz, 3H) ppm; ^{19}F RMN (471 MHz, Cloroform-d) δ -74,42, -136,68 (d, J = 21,4 Hz), -138,88 (d, J = 21,4 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 458,1265, găsit 459,2 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (45 mg, 0,098 mmol) a fost dizolvat în amoniac metanolic (3 mL de 7 M, 21,00 mmol) şi MeOH (2,5 mL) şi agitat la temperatura ambiantă 2,5 ore. Reacţia a fost încălzită la 50 °C timp de 1 oră 40 minute înainte să se adauge amoniac metanolic (3 mL de 7 M, 21,00 mmol) suplimentar. După încă 20 minute reacţia a fost concentrată *în vid.* Purificarea prin HPLC preparativă cu fază inversă (eluent bazic) a dat *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (15 mg). ESI-MS m/z calc. 443,12683, găsit 444,2 $(M+1)^+$; 442,2 $(M-1)^-$.

Etapa 6:

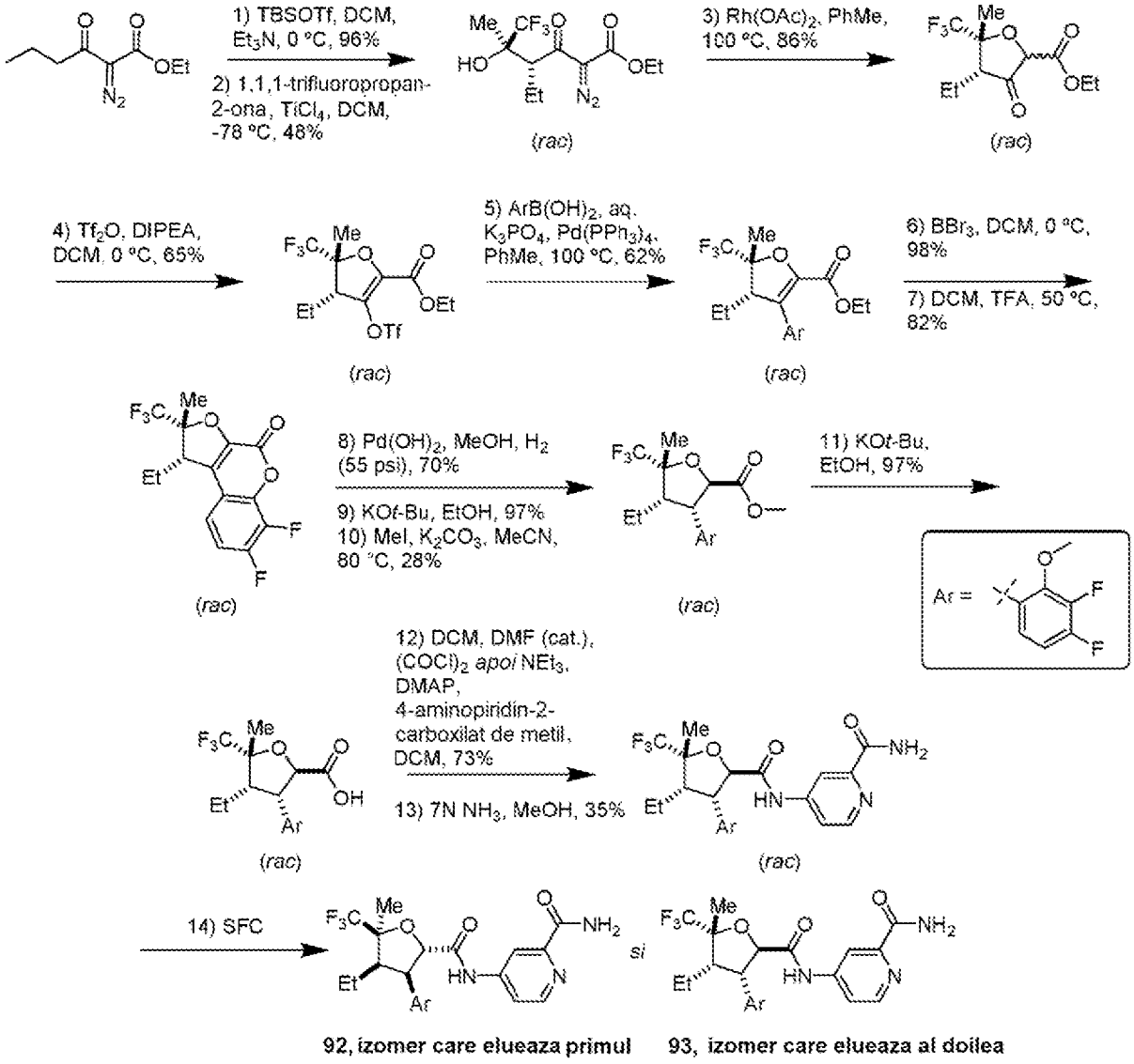
rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă a fost separată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Regis Technologies pentru a da doi izomeri individuali care au configuraţie absolută necunoscută:

Izomerul care eluează primul (rt = 0,64 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**90**, 2 mg, 5%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,55 (m, 1H), 7,48 (ddd, J = 12,3, 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 10,8, 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,7, 7,6 Hz, 1H), 2,76 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,83 - 0,64 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 443,12683, găsit 444,2 $(M+1)^+$; 442,2 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al doilea (rt = 1,29 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**91**, 3 mg, 7%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 12,1, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 10,7, 8,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,5, 3,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,7, 7,7 Hz, 1H), 2,76 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,75 (dd, J = 7,4, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 443,12683, găsit 444,2 $(M+1)^+$; 442,2 $(M-1)^-$.

Exemplul 16

***rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (92) şi *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (93)**



Etapa 1:

La o soluţie agitată de 2-diazo-3-oxo-hexanoat de etil (5 g, 24,47 mmol) în DCM (50 mL) agitată la 0 °C a fost adăugat TEA (6,5340 g, 9 mL, 64,57 mmol). trifluorometansulfonat de [*terţ*-butil(dimetil)silil] (8,6250 g, 7,5 mL, 32,63 mmol) a fost adăugat foarte încet şi amestecul de reacţie a fost agitat timp de 30 minute la 0 °C. Amestecul de reacţie a fost spălat cu soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ (50 mL) şi stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi concentrat *în vid* pentru a da (Z)-3-[*terţ*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-hex-3-enoat de etil (7 g, 96%) care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,16 (t, J = 7,3Hz, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 2,04-2,11 (m, 3H), 1,21 (t,J = 8 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,12 (s, 6H) ppm.

Etapa 2:

La o soluţie agitată de 1,1,1-trifluoropropan-2-onă (70 g, 624,72 mmol) în DCM (448 mL) agitată la -78 °C a fost adăugată $TiCl_4$ (617 mL de 1 M, 617,00 mmol) foarte încet. O soluţie de (Z)-3-[*terţ*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-hex-3-enoat de etil (150 g, 452,33 mmol) în DCM (152 mL, preuscat pe $MgSO_4$) a fost adăugată şi reacţia a fost agitată timp de 1 oră la această temperatură. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (260 mL), straturile au fost separate şi stratul organic a fost spălat cu apă (200mL) suplimentară, uscat ($MgSO_4$) şi concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(4*R*,5*R*)-2-diazo-4-etil-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-metil-3-oxo-hexanoat de etil (66 g, 48%) ca lichid roşiatic deschis care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,17 (s,1H), 4,21-4,27(m,2H), 4,1(d,J = 9,2Hz,1H),1,77-1,82 (m,1H) 1,64-1,68 (m,1H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (t,J = 7Hz,3H), 0,83 (t,J = 7,4Hz,3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 296,0984, găsit 297,1 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

La o soluţie agitată de acetat de rodiu(II) (985 mg, 2,23 mmol) în toluen (340 mL) agitată la 100 °C a fost adăugată o soluţie de *rac*-(4*R*,5*R*)-2-diazo-4-etil-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-metil-3-oxo-hexanoat de etil (66 g, 219,23 mmol) în toluen (1320 mL) încet într-o oră. După consumarea completă a materiei prime, amestecul de reacţie a fost filtrat prin celite şi concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(4*R*,5*R*)-4-etil-5-metil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (53 g, 86%) ca lichid galben deschis care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,79 (s, 1H), 4,20-4,13 (m, 2H), 2,95 (t, J = 4Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,49 - 1,41(m, 2H), 1,20 - 1,14(m, 3H), 1,06 (t, J = 3,7Hz, 3H) ppm.

Etapa 4:

La o soluţie agitată de *rac*-(4*R*,5*R*)-4-etil-5-metil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carboxilat de etil (53 g, 187,71 mmol) în DCM (340 mL) agitată la 0 °C a fost adăugată DIPEA (28,196 g, 38 mL, 218,16 mmol) urmată de o soluţie de trifluoroanhidridă metansulfonică (63,840 g, 38 mL, 226,27 mmol) în DCM (190 mL) în picătură în 20 minute. După adăugare reacţia a fost stinsă prin adăugarea de apă rece şi diluată în hexan. Stratul organic a fost spălat cu soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu şi concentrat *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0 până la 1% EtOAc în hexan) a dat *rac*-(4*R*,5*R*)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (50 g, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 1,92 - 1,75 (m, J = 7,1 Hz, 2H),1,64 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ppm.

Etapa 5:

La o soluţie agitată de acid (3,4-difluoro-2-metoxifenil) boric (28 g, 148,99 mmol) şi *rac*-(4*R*,5*R*)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-

4,5 -dihidrofuran-2-carboxilat de etil (50 g, 122,41 mmol) în toluen (1000 mL) a fost adăugat K_3PO_4 (188 mL de 2 M, 376,00 mmol). Amestecul a fost degazat cu N_2 gazos 20 minute înainte să fie adăugat $Pd(PPh_3)_4$ (7,2 g, 6,23 mmol) şi reacţia a fost încălzită la 100 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie a fost filtrat prin celite, filtratul a fost diluat cu apă (500 mL), şi stratul apos a fost extras cu EtOAc (2 x 750 mL). Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid.* Purificare prin flash cromatografie (SiO_2, 0 până la 2% EtOAc în hexan) a dat *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (30,82 g, 62%) ca lichid galben deschis. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,91 - 6,76 (m, 2H), 4,12 (qq, J = 6,8, 3,6 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 3,32 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,46 (dq, J = 14,6, 7,3 Hz, 1H), 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 394,1204, găsit 395,2 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

La o soluţie de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (30,8 g, 78,11 mmol) în DCM (275 mL) agitată la 0 °C a fost adăugat BBr_3 (100 mL de 1 M, 100,0 mmol) în 35 minute. Amestecul de reacţie a fost agitat la această temperatură timp de 1 oră apoi stins la această temperatură prin adăugarea lentă a unui amestec de apă (110 mL) şi soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (110 mL). Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu DCM (2 x 100 mL) şi extractele organice combinate au fost spălate cu apă (100 mL), uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (29,1 g, 98%) ca un solid puverulent portocaliu-maro. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,85 (ddd, J = 8,8, 5,7, 2,2 Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 9,6, 8,8, 7,3 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 - 4,12 (m, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 1H), 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 380,1047, găsit 381,2 $(M+1)^+$; 379,0 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

TFA (11,8 mL, 153,2 mmol) a fost adăugat la o soluţie de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofiiran-2-carboxilat de etil (29,1 g, 76,52 mmol) a fost dizolvat în DCM (200 mL) cu agitare la temperatura ambiantă. Amestecul a fost încălzit la 50 °C timp de 1 oră 45 minute înainte de a fi răcit la temperatura ambiantă şi stins cu soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (800 mL). Straturile au fost separate, stratul apos a fost extras cu DCM (3 x 200 mL), şi extractele organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid.* Reziduul a fost re-dizolvat în DCM (50 mL) şi heptan (100 mL) a fost stratificat deasupra. Amestecul a fost lăsat să stea la temperatura ambiantă peste noapte şi solidul rezultant a fost izolat prin filtrare, spălat cu un minimum de heptan. Filtratul a fost concentrat *în vid*, redizolvat în DCM şi heptan stratificat deasupra. Amestecul a fost lăsat să stea la temperatura ambiantă peste noapte şi a doua recoltă de solid care rezultă a fost izolată prin filtrare, spălată cu un minimum de heptan. Recoltele au fost combinate pentru a da *rac*-(1*S*,2*R*)-1-etil-6,7-difluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-onă (21,0 g, 82%) ca solid pufos alb. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,22 - 7,07 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 7,3, 4,5 Hz, 1H), 2,16 - 1,92 (m, 2H), 1,66 (q, J = 1,1 Hz,

3H), 1,06 - 0,96 (m, 3H) ppm; ^{19}F RMN (471 MHz, Cloroform-d) δ -74,15, -133,57 (d, J = 20,1 Hz), -153,89 (d, J = 20,1 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 334,06284, găsit 335,1 $(M+1)^+$; 333,1 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

$Pd(OH)_2$ (27 g de 10 %g/g, 19,23 mmol) a fost adăugat într-un vas Parr conţinând o soluţie de *rac*-(1*S*,2*R*)-1-etil-6,7-difluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-onă (21 g, 62,83 mmol) în MeOH (460 mL) care mai întâi a fost lăsat la sonicare timp de 15 minute la 45 °C pentru a aduce materialul în soluţie. Balonul a fost evacuat şi reumplut cu H_2 de trei ori înainte de a fi agitat sub hidrogen la 55 psi pentru 24 h. Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare prin celite sub o pătură de azot, spălat cu EtOH. Filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carboxilat de metil (16,2 g, 70%) ca solid pufos alb, într-un amestec de diastereomeri, de asemenea conţinând 5% de produs acidul parte-. ESI-MS *m/z* calc. 368,1047, găsit 368,9 $(M+1)^+$; 367,2 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

rac-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (1000 mg, 2,616 mmol) a fost dizolvat în etanol (35 mL) şi KO*t*-Bu (1,21 g, 10,78 mmol) a fost adăugat. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte înainte de a fi concentrat *în vid* şi reziduul partiţionat între EtOAc şi HCl 1M. Straturile au fost separate şi stratul organic a fost trecut printr-un cartuş separator de faze şi concentrat *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carboxilic (900 mg, 97%). ESI-MS *m/z* calc. 354,08905, găsit 356,3 $(M+1)^+$.

Etapa 10:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (1 g, 2,823 mmol) în acetonitril (6 mL) a fost adăugat K_2CO_3 (1,65 g, 11,94 mmol) şi MeI (1,6 g, 11,27 mmol). Amestecul a fost încălzit într-o fiolă etanşată la 80 °C pentru 6 ore înainte de a fi diluat cu DCM, filtrat şi filtratul a fost concentrat cu grijă *în vid* (baie de apă rece). Purificare prin flash cromatografie (24g SiO_2, 10 până la 55% EtOAc în heptan) a dat *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carboxilat de metil (300 mg, 28%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 - 7,08 (m, 2H), 5,13 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,75 (ddd, J = 10,5, 8,6, 4,2 Hz, 1H), 1,54 - 1,48 (m, 3H), 1,52 - 1,36 (m, 1H), 0,73 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm.

Etapa 11:

La o soluţie de *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (300 mg, 0,78 mmol) în EtOH (10 mL) a fost adăugat KO*t*-Bu (363 mg, 3,24 mmol). Reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte, apoi concentrată *în vid*. Reziduul a fost partiţionat între EtOAc şi HCl 1M şi straturile au fost separate. Stratul organic a fost trecut printr-un cartuş separator de faze şi filtratul a fost evaporat *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorome-til)tetrahidrofuran-2-carboxilic (300 mg), care a fost utilizat fără nici o purificare suplimentară. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26-7,10 (m, 2H), 4,79 (d , J = 9,0 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 9. 2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1. 9 Hz, 3H), 1,58-1,48 (m, 3H), 1,45-1,31 (m, 1H), 1,30-1,02 (m, 2H), 0,50 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm.

Etapa 12:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (300 mg, 0,81 mmol) în DCM (15 mL) a fost adăugată DMF (6,4 µL, 0,083 mmol) şi clorură de oxalil (216 µL, 2,48 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 minute apoi concentrat *în vid*. Reziduul a fost diluat în DCM (3 mL) şi adăugat în picătură la o soluţie de 4-aminobenzoat de metil (185 mg, 1,22 mmol), DMAP (5 mg, 0,041 mmol) şi NEt_3 (350 µL, 2,51 mmol) în DCM (5 mL) agitată la temperatura ambiantă. Amestecul a fost agitat timp de 16 ore apoi diluat în DCM (50 mL) şi spălat cu HCl 2 M (50 mL). Straturile organice au fost trecute printr-un cartuş separator de faze şi concentrate *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (300 mg, 73%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 502,1527, găsit 503,2 $(M+1)^+$.

Etapa 13:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (300 mg, 0,5971 mmol) a fost dizolvat în amoniac metanolic (500 mL de 2 M, 1,00 mol). Reacţia a fost agitată timp de 16 ore la temperatura ambiantă înainte de a fi concentrată *în vid*. Purificare prin flash cromatografie (24 g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în heptan, încărcată în DCM) a dat *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**116**, 107,1 mg, 35%) ca solid alb. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J

= 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 4,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,63 - 2,60 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,47 - 1,41 (m, 1H), 1,27 - 1,21 (m, 1H), 0,54 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO-d6) δ -72,26, -138,00 (d, J = 21,2 Hz), -154,96 (d, J = 21,2 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 487,15305, găsit 488,4 $(M+1)^+$.

Etapa 14:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (245 mg, 0,480 mmol) a fost separată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Regis Technologies pentru a da doi izomeri individuali care au configurație absolută necunoscută:

Izomerul care eluează primul (rt = 0,96 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]-amino]piridin-2-carboxamidă (**92**, 78,6 mg, 67%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,61 (m, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 4,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 1,28 - 1,19 (m, 1H), 0,54 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO-d_6) δ -72,26, -138,00 (d, J = 21,3 Hz), -154,96 (d, J = 21,4 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 487,15305, găsit 488,5 $(M+1)^+$.

Izomerul care eluează al doilea (rt = 2,07 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**93**, 87,5 mg, 74%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 4,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,48 - 1,40 (m, 1H), 1,28 - 1,19 (m, 1H), 0,54 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ppm; ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO-d_6) δ -72,26 , -138,00 (d, J = 21,2 Hz), -154,96 (d, J = 21,4 Hz) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 487,15305, găsit 488,8 $(M+1)^+$.

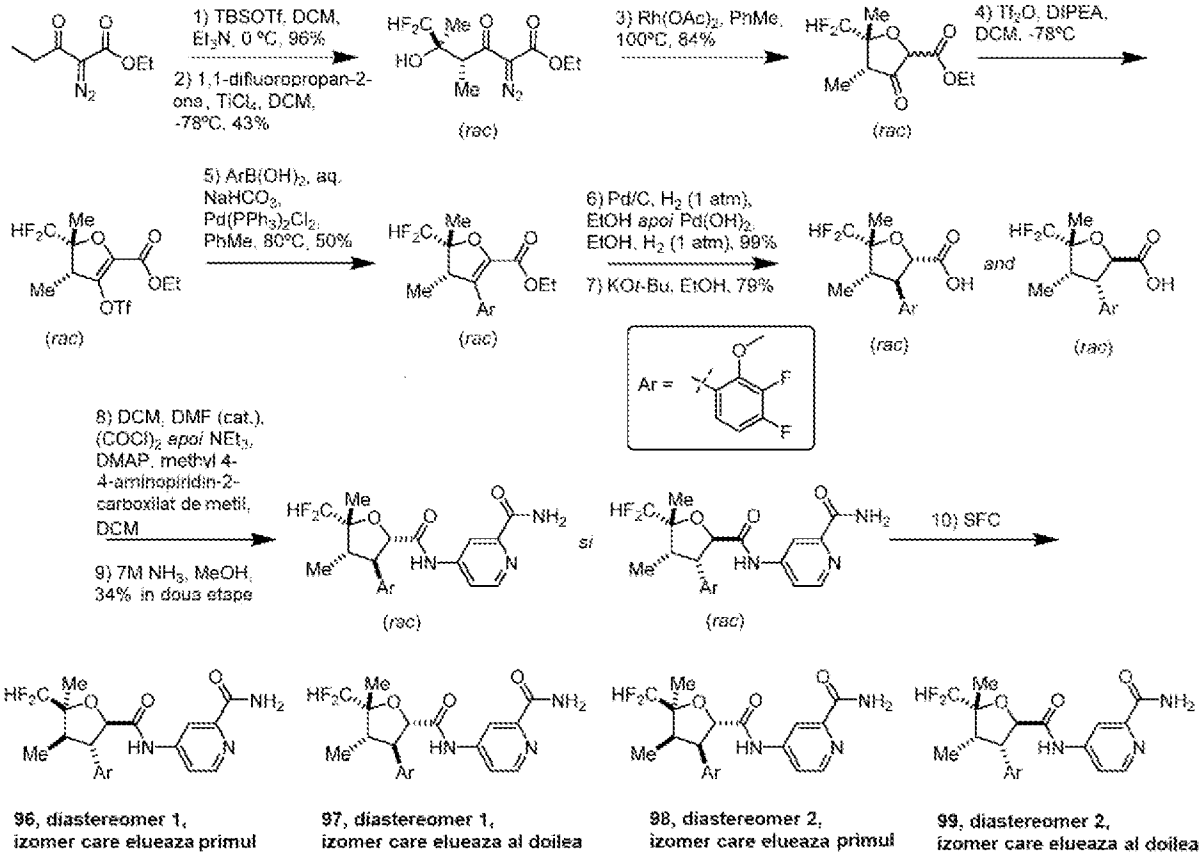
Următorii compuși au fost făcuți utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 16, cu excepția că 4-ciclopropil-2-diazo-3-oxo-butanoat de etil a fost utilizat ca materie primă în loc de 2-diazo-3-oxo-hexanoat de etil în etapa 1. În etapa 8, presiune de hidrogen de 1 atm a fost utilizată mai degrabă decât 55 psi. Condițiile utilizate pentru etapa 11 de saponificare sunt similare celor utilizate în Exemplul 3, etapa 10. În etapa 14, purificarea a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană Lux Cellulose-2, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 10 mm de la Fenomenex, Inc. pentru a da doi izomeri individuali care au configurație absolută necunoscută:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
94	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (vârf care eluează primul prin SFC pe Coloană Lux Cellulose-2, rt = 2,32 min)	ESI-MS *m/z* calc. 499,15305, găsit 500,1 $(M+1)^+$; 498,2 $(M-1)^-$; Timp de retenție: 3,32 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 5,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 10,3, 8,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,88 (dd, J = 11,6, 8,2 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 0,63 (s, 1H), 0,45 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 0,20 (q, J = 4,7 Hz, 1H), -0,04 - -0,17 (m, 1H), -0,48 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H) ppm.
95	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (vârf care eluează al doilea prin SFC pe coloană Lux Cellulose-2, rt = 3,59 min)	ESI-MS *m/z* calc. 499,15305, găsit 500,6 $(M+1)^+$; 498,7 $(M-1)^-$; Timp de retenție: 3,32 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 8,1, 5,8, 1,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 5,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 10,4, 8,2 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,96 (dd, J = 11,7, 8,3

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
			Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 0,71 (s, 1H), 0,51 (td, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 0,28 (dt, J = 10,0, 5,0 Hz, 1H), 0,06 - -0,06 (m, 1H), -0,40 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H) ppm.

Exemplul 17

***rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (96), *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (97), *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (98) şi *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (99)**



Etapa 1:

La o soluţie de 2-diazo-3-oxo-pentanoat de etil (30 g, 172,77 mmol) în DCM (300 mL) agitată la 0 °C a fost adăugat Et_3N (45,999 g, 64 mL, 450,03 mmol). TBSOTf (55,223 g, 49 mL, 204,73 mmol) a fost adăugat încet şi amestecul a fost agitat timp de 30 minute la aceeaşi temperatură. Amestecul de reacţie a fost diluat cu soluţie apoasă 30% de $NaHCO_3$ (200 mL), straturile au fost separate şi stratul organic a fost spălat cu apă (500 mL), uscat ($MgSO_4$) şi concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(Z)-3-[*terţ*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-pent-3-enoat de etil (48 g, 98%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 2:

La o soluţie de 1,1-difluoropropan-2-onă (14 g, 148,84 mmol) în DCM (100 mL) agitată la -78 °C a fost adăugată în picătură $TiCl_4$ (28,545 g, 16,5 mL, 150,49 mmol) şi (Z)-3-[*terţ*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-pent-3-enoat de etil (20 g, 73,964 mmol). Reacţia a fost agitată la această temperatură timp de 30 minute înainte de diluare în apă. Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu DCM (2 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă şi saramură, şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2) a dat *rac*-(4*R*,5*R*)-2-diazo-6,6-difluoro-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoat de

etil (8,5 g, 43%) ca lichid. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,74 (t, J = 56,12 Hz, 1H), 4,31(q, J = 14,24 Hz, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 1,34 (d, J = 7,16 Hz, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,26-1,23 (m, 3H) ppm.

Etapa 3:

O soluţie de acetat de rodiu(II) (3 mg, 0,0068 mmol) în toluen a fost agitată la 100 °C timp de 30 minute înainte să fie adăugată o soluţie de *rac*-(4*R*,5*R*)-2-diazo-6,6-difluoro-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoat de etil (120 mg, 0,45 mmol) în toluen. Amestecul a fost agitat la această temperatură 45 minute apoi răcit la temperatura ambiantă şi filtrat. Filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(4*R*,5*R*)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-3-oxo-tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (90 mg, 84%) ca lichid maro deschis, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,66 (t, J = 54,62 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,30-4,22 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,38-1,28 (m, 6H) ppm.

Etapa 4:

Anhidridă triflică (1,85 mL, 11,00 mmol) a fost adăugată în picătură la o soluţie de *rac*-(4*R*,5*R*)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-3-oxo-tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (2000 mg, 8,47 mmol) şi NEt_3 (3,55 mL, 25,47 mmol) în DCM (40 mL) cu agitare la -78 °C. După 2 ore, a fost adăugată soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$, straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu DCM. Straturile organice combinate au fost trecute printr-un cartuş separator de faze şi concentrate *în vid* pentru a da *rac*-(4*R*,5*R*)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (3,8 g), conţinând unele NEt_3, care a fost utilizat ca atare în etapa următoare, fără nici o purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 368,0353, găsit 369,2 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

Un amestec de *rac*-(4*R*,5*R*)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-3-(((trifluorometil)-sulfonil)oxi)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (3250 mg, 8,83 mmol), acid (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)boric (2,0 g, 10,64 mmol) şi soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ (exces) în dioxan (80 mL) a fost degazat şi reumplut cu azot. A fost adăugată $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (321 mg, 0,46 mmol) şi amestecul a fost în continuare degazat. Reacţia a fost încălzită la 80 °C pentru 4 ore apoi răcită la temperatura ambiantă şi concentrată *în vid.* Reziduul a fost dizolvat în EtOAc, spălat cu apă şi saramură, şi stratul organic a fost filtrat printr-un strat de Celite (10 g), spălat cu EtOAc, şi concentrat *în vid.* Purificare prin flash cromatografie (40 g SiO_2, 20 până la 40% EtOAc în heptan, încărcată în DCM) a dat *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (1,6 g, 50%) ca ulei clar. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 - 7,10 (m, 1H), 7,10 - 6,97 (m, 1H), 6,51 - 6,13 (m, 1H), 4,12 - 3,95 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 5,4, 1,8 Hz, 3H), 3,36 (m, 1H), 1,47 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,31 - 1,14 (m, 3H), 1,08 - 0,82 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 362,11414, găsit 363,3 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

EtOH (20 mL) a fost adăugat într-un balon conţinând *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (300 mg, 0,83 mmol) şi Pd/C (900 mg, 0,85 mmol). Amestecul a fost degazat şi apoi agitat sub un balon de hidrogen pentru 3 zile. Amestecul de reacţie a fost filtrat prin Celite, spălat cu EtOH, şi filtratul a fost concentrat *în vid.* La reziduu a fost adăugat $Pd(OH)_2$/C (20% g, 1 echivalent) şi EtOH (20 mL) şi amestecul a fost degazat şi agitat sub un balon de hidrogen peste noapte. Amestecul a fost filtrat prin Celite şi filtratul este concentrat *în vid* pentru a da un amestec de izomeri de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (300 mg, 99%). ESI-MS *m/z* calc. 364,12976, găsit 365,1 $(M+1)^+$.

Etapa 7:

La o soluţie de un amestec de izomeri de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (300 mg, 0,82 mmol) în EtOH (10 mL) a fost adăugat KOt-Bu (380 mg, 3,39 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte apoi concentrat *în vid.* Reziduul a fost partiţionat între EtOAc şi HCl 1M, straturile au fost separate şi stratul organic a fost trecut printr-un cartuş separator de faze. Filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a da un amestec de izomeri de acid 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxilic (220 mg, 79%) ca ulei incolor. ESI-MS *m/z* calc. 336,09848, găsit 335,1 $(M-1)^-$.

Etapa 8 şi 9:

La o soluţie de un amestec de izomeri de acid 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carboxilic (220 mg, 0,65 mmol) în DCM (6 mL) a fost adăugată DMF (5 µL, 0,065 mmol) şi clorură de oxalil (180 µL, 2,06 mmol). Reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 2 ore apoi concentrată *în vid.* Reziduul a fost dizolvat în DCM (3 mL) şi adăugat în picătură în 5 minute la o soluţie de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (150 mg, 0,99 mmol), DMAP (4 mg, 0,033 mmol) şi NEt_3 (280 µL, 2,01 mmol) în DCM (5 mL) agitată la temperatura ambiantă. Amestecul a fost agitat peste noapte apoi evaporat *în vid.* Reziduul a fost dizolvat în amoniac metanolic (7M, 5 mL) şi soluţia a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte înainte de a fi evaporată *în vid.* Purificarea prin HPLC preparativă cu fază inversă (eluent bazic) a dat doi diastereomeri de *rac*-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-

5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]-amino]piridin-2-carboxamidă (100 mg total, 34%) într-un raport 1:1. ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,1 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$.

Etapa 10:

Cei doi diastereomeri separaţi de *rac*-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (100 mg, 0,2196 mmol) au fost fiecare purificat suplimentar prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Regis Technologies pentru a da izomeri individuali care au configuraţie absolută necunoscută:

Izomerulde Diastereoizomer 1 care eluează primul (rt = 4,45 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**96**, 16,9 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,86 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,5, 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,79 - 6,67 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,80 (t, 1H), 4,92 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,04 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,55 (dq, J = 13,8, 7,1 Hz, 1H), 1,65 (t, J = 1,6 Hz, 3H), 1,12 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,1 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$.

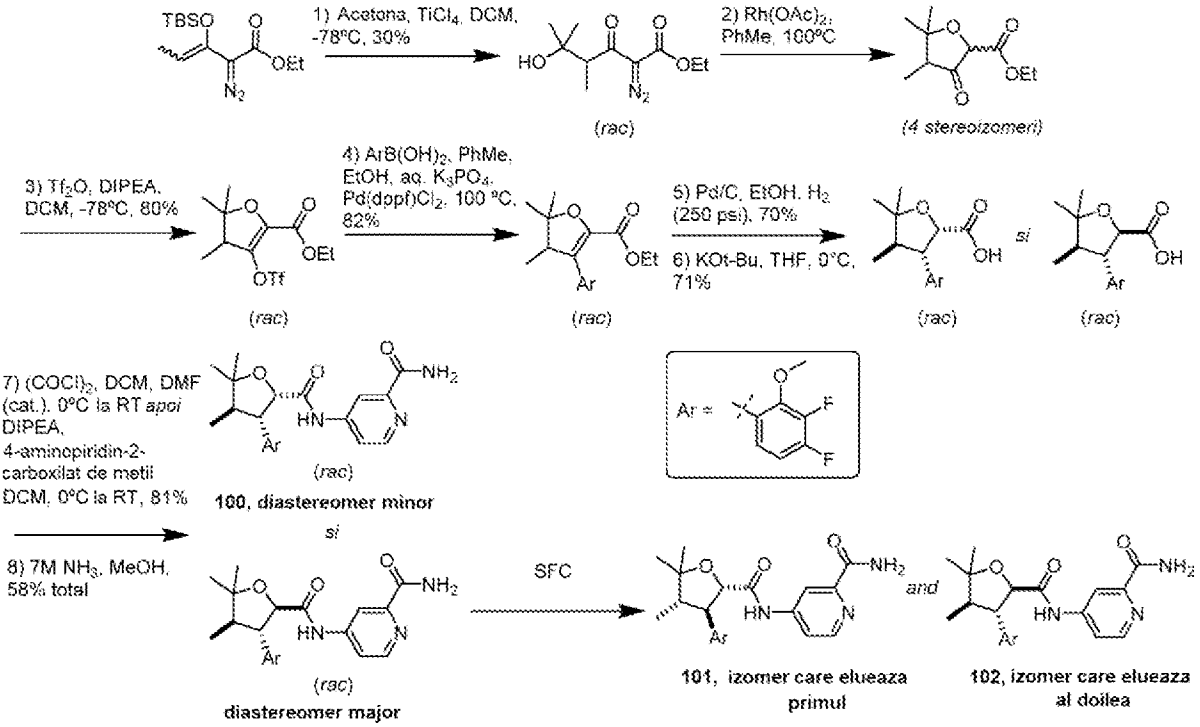
Izomerul de Diastereoizomer 1 care eluează al doilea (rt = 5,00 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**97**, 16,5 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,72 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 6,91 - 6,77 (m, 2H), 5,77 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,57 (ddd, J = 12,1, 9,7, 2,2 Hz, 1H), 2,38 (dqd, J = 14,3, 7,1, 2,8 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 0,93 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,1 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$.

Izomerul de Diastereoizomer 2 care eluează primul (rt = 3,34 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**98**, 17,8 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,84 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,8, 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,77 - 6,69 (m, 2H), 5,85 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 54,5 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,55 (dq, J = 14,0, 7,1 Hz, 1H), 1,65 (t, J = 1,6 Hz, 3H), 1,16 - 1,08 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,1 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$.

Izomerul de Diastereoizomer 2 care eluează al doilea (rt = 4,00 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**99**, 18,1 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,81 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,01 - 6,86 (m, 2H), 5,80 (t, J = 54,3 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,71 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,66 (ddd, J = 12,1, 9,7, 2,2 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,54 - 2,40 (m, 1H), 1,02 (dd, J = 7,2, 1,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 455,14682, găsit 456,1 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$.

Exemplul 18

rac-(2_S_,3_S_,4_R_)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (100),
rel-(2_S_,3_R_,4_S_)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (101) şi
rel-(2_R_,3_S_,4_R_)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (102)



Etapa 1:

La o soluţie de acetonă (5,3 mL, 71,54 mmol) în DCM (100 mL) agitată la -78 °C a fost adăugat în picătură $TiCl_4$ (12,90 g, 7,5 mL, 68,01 mmol). Reacţia a fost agitată la această temperatură pentru 10 minute înainte ca o soluţie de (*E*)-3-[terţ-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-pent-3-enoat de etil (15 g, 52,738 mmol) în DCM (100 mL) să fie adăugată în picătură. Reacţia a fost agitată la -78 °C timp de 1 oră apoi stinsă prin adăugarea de soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$. Amestecul a fost diluat cu DCM, straturile au fost separate şi stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi concentrat *în vid*. Purificare prin flash cromatografie (SiO_2, 0 până la 30% EtOAc în hexan) a dat *rac*-2-diazo-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoat de etil ca lichid galben pal. (3,6 g, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,46 (br.s, 1H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H) 1,24 - 1,15 (m, 6H) ppm.

Etapa 2:

O soluţie de acetat de rodiu (II) (64 mg, 0,14 mmol) în toluen (36 mL) a fost încălzită la 100 °C pentru 10 minute, apoi încălzirea a fost îndepărtată şi o soluţie de *rac*-2-diazo-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoat de etil (6,58 g, 28,83 mmol) în toluen (95 mL) a fost adăugată în picătură. Reacţia a fost încălzită la reflux timp de 1 oră, apoi filtrată prin Celite şi filtratul este concentrat *în vid* pentru a da *rac*-4,5,5-trimetil-3-oxo-tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil, care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 3:

La o soluţie de rac-4,5,5-trimetil-3-oxo-tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (2,83 g, 14,13 mmol) în DCM (5 mL) agitată la -78 °C a fost adăugată DIPEA (3,1 mL, 17,80 mmol). O soluţie de anhidridă triflică (4,20 g, 2,5 mL, 14,89 mmol) în DCM (5 mL) a fost adăugată în picătură în 20 minute. După adăugare completă reacţia a fost diluată cu DCM şi apă, straturile au fost separate şi stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi concentrat *în vid* pentru a da rac-2,2,3-trimetil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat de etil (3,76 g, 80%) ca lichid maro. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,93 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,38 - 1,30 (m, 6H), 1,14 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

Etapa 4:

La o soluţie de *rac*-2,2,3-trimetil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carbo-xilat de etil (3,1 g, 8,03 mmol) în toluen (19 mL) şi EtOH (9,5 mL) a fost adăugat acid (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)boric (2,1 g, 11,17 mmol) şi K_3PO_4 (13 mL de 2 M, 26,00 mmol). Reacţia a fost purjată cu argon pentru 20 minute înainte ca [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (197 mg, 0,24 mmol) să fie adăugat şi amestecul a fost agitat la 100 °C timp de 16 ore. Reacţia a fost concentrată *în vid* şi reziduul diluat în EtOAc (150 mL). Straturile au fost separate şi stratul organic a fost concentrat *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0 până la 50% EtOAc în hexan) a dat *rac*-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,2,3-trimetil-3H-furan-5-carboxilat de etil (2,16 g, 82%) ca lichid galben deschis. ^{1}H RMN (400 MHz,

Cloroform-d) δ 6,89 - 6,72 (m, 2H), 4,26 - 4,01 (m, 2H), 3,88 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,07 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

Etapa 5:

O soluţie de *rac*-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,2,3-trimetil-3H-furan-5-carbo-xilat de etil (1 g, 3,06 mmol) în EtOH (40 mL) a fost degazată 10 minute înainte ca Pd/C (500 mg, 4,70 mmol) să fie adăugat. Reacţia a fost agitată sub presiune de hidrogen la 250 psi timp de 16 ore, la temperatura ambiantă, apoi filtrată prin Celite şi filtratul este concentrat *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 5% acetat de etil în hexan) a dat un amestec de izomeri de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (700 mg, 70%) ca solid alb. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,84 - 6,73 (m, 2H), 4,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 3,45 - 3,26 (m, 1H), 2,46 (q, J = 13,5 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,88 - 0,76 (m, 6H) ppm.

Etapa 6:

La o soluţie dintr-un amestec de izomeri de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (600 mg, 1,83 mmol) în THF (10 mL) agitată la 0 °C a fost adăugat KOt-Bu (862 mg, 7,68 mmol). Reacţia a fost agitată la această temperatură pentru 9 ore apoi stinsă prin adăugarea de HCl 2N. Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu EtOAc şi apă. Stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4) şi concentrat *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în hexan) a dat un amestec de izomeri de acid 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carboxilic (390 mg, 71%).

Etapa 7:

Clorură de oxalil (105 µL, 1,20 mmol) a fost adăugată la o soluţie dintr-un amestec de izomeri de acid 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidro-furan-2-carboxilic (120 mg, 0,40 mmol) şi DMF (5 µL, 0,065 mmol) în DCM (3 mL) agitată la 0 °C. Amestecul a fost încălzit la temperatura ambiantă în 30 minute, apoi concentrat *în vid.* Reziduul a fost dizolvat în DCM (2 mL) şi soluţia răcit la 0 °C înainte ca 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (100 mg, 0,66 mmol) şi DIPEA (235 µL, 1,35 mmol) să fie adăugate. Reacţia a fost agitată peste noapte, permiţând să se încălzească la temperatura ambiantă, apoi stinsă cu apă (20 mL) şi straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (2 x 20 mL) şi straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (12 g SiO_2, 0 până la 15% MeOH în DCM) a dat 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (140 mg, 81%) ca ulei incolor, conţinând an insepercapabil amestec de diastereomeri. ESI-MS *m/z* calc. 434,1653, găsit 435,5 $(M+1)^+$; 433,5 $(M-1)^-$.

Etapa 8 şi 9:

O soluţie dintr-un amestec de diastereomeri de 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (140 mg, 0,32 mmol) în amoniac metanolic (9 mL de 7 M, 63,00 mmol) a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte, apoi concentrată *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0-10% MeOH în DCM) urmată de HPLC preparativă cu fază inversă (eluent bazic) a dat doi diastereomeri:

diastereoizomer minor care elueză primul: *rac*-(2*R*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**100**, 17 mg, 12%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,68 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 9,0, 6,1 Hz, 2H), 5,58 (s, 1H), 4,57 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,85 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 419,16565, găsit 420,5 $(M+1)^+$; 418,5 $(M-1)^-$.

diastereoizomer major care elueză al doilea: *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (62 mg, 46%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,80 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 6,90 (ddd, J = 8,8, 5,7, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,43 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 3H), 3,47 (dd, J = 11,9, 9,7 Hz, 1H), 2,15 (dq, J = 11,9, 6,9 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,75 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm.

Enantiomerii diasteromerului major *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (62 mg, 0,15 mmol) au fost separaţi prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak AS-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments pentru a da doi izomeri individuali care au configuraţie absolută necunoscută:

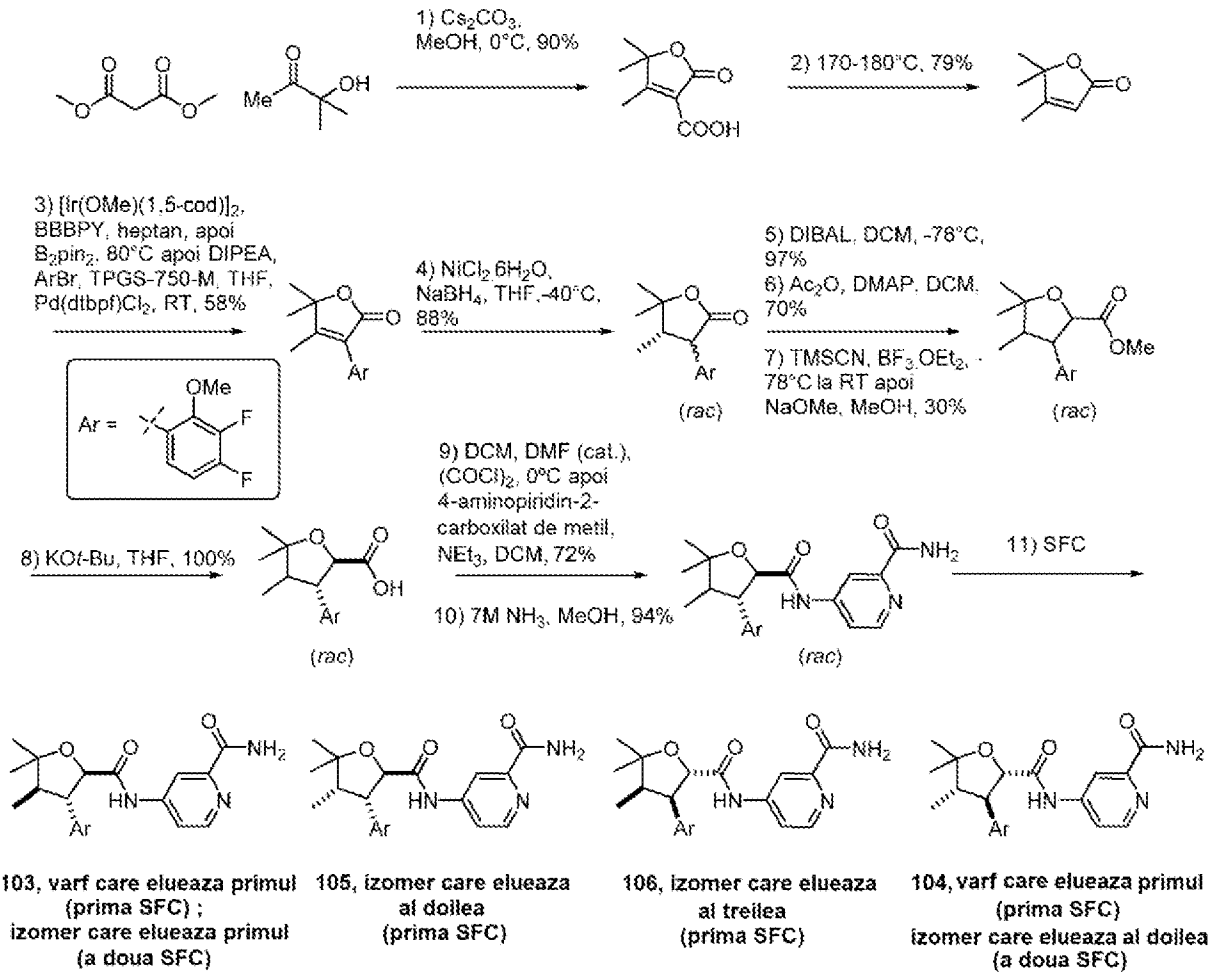
Izomerul care elueză primul (rt = 2,09 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**101**, 19 mg, 31%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,80 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 6,90 (ddd, J = 8,8, 5,7, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,43

(d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 3H), 3,47 (dd, J = 11,9, 9,7 Hz, 1H), 2,15 (dq, J = 11,9, 6,9 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,75 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 419,16565, găsit 420,3 $(M+1)^+$; 418,3 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al doilea (rt = 2,87 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**102**, 16 mg, 26%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,80 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 6,90 (ddd, J = 8,8, 5,7, 2,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,43 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 3H), 3,47 (dd, J = 11,9, 9,7 Hz, 1H), 2,15 (dq, J = 11,9, 6,9 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,75 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 419,16565, găsit 420,3 $(M+1)^+$; 418,3 $(M-1)^-$.

Exemplul 19

rel-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (103), *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (104), *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (105) şi *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (106)



Etapa 1:

O soluţie de 3-hidroxi-3-metil-butan-2-onă (39 g, 381,86 mmol) şi propandioat de dimetil (25 g, 21,74 mL, 189,23 mmol) în MeOH (550 mL) a fost răcit la 0 °C şi agitată sub azot. Cs_2CO_3 (127 g, 389,79 mmol) a fost adăugat şi amestecul a fost agitat peste noapte. Reacţia a fost apoi răcită la 0 °C şi a fost adăugat HCl (630 mL de 1 M, 630,00 mmol). Amestecul de reacţie a fost concentrat pentru a îndepărta MeOH, şi apoi a fost adăugat EtOAc (800 mL) şi straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (2 x 500 mL) şi straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4) şi concentrate *în vid.* Reziduul a fost triturat cu n-pentan pentru a da acid 4,5,5-trimetil-2-oxo-furan-3-carboxilic (29 g, 90%) ca solid alburiu. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,42 (s, 6H) ppm.

Etapa 2:

acid 4,5,5-trimetil-2-oxo-furan-3-carboxilic (17 g, 99,904 mmol) a fost încălzit la 170 °C-180 °C pentru 4 ore apoi răcit la temperatura ambiantă. Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 15% EtOAc în hexan) a dat 4,5,5-trimetilfuran-2-onă (10 g, 79%) ca un solid alburiu. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,81 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,38 (s, 6H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 126,0681, găsit 127,6 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

Un amestec de (1,5-ciclooctadin)(metoxi)iridiu(I) dimer (1,2 g, 1,81 mmol) şi 4,4-di-*terţ*-butil-2,2'-bipiridină (1,6 g, 5,96 mmol) în n-heptan (50 mL) a fost degazat şi agitat timp de 15 minute sub azot. O soluţie de 4,5,5-trimetilfuran-2-onă (15 g, 118,90 mmol) şi bis(pinacolato)diboron (31,8 g, 125,23 mmol) în n-heptan (190 mL) a fost degazată şi agitată sub azot pentru 5 minute şi apoi adăugată în prima soluţie. Amestecul de reacţie rezultant a fost încălzit la 80 °C timp de 2 ore apoi răcit la temperatura ambiantă. DIPEA (46,75 g, 63 mL, 361,69 mmol) a fost adăugată la o soluţie de 1-bromo-3,4-difluoro-2-metoxi-benzen (39,8 g, 178,46 mmol) în TPGS-750-M (40,0 g, 40 mL de 2 %m/v, 69,59 mmol) şi THF (240 mL) şi amestecul a fost degazat şi agitat sub azot 10 minute. Acesta a fost adăugat la amestecul de reacţie răcit urmat de $PdCl_2$(dtbpf) (3 g, 4,60 mmol), şi amestecul rezultant a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a fost diluat cu apă (200 mL) şi extras cu EtOAc (2 x 700 mL).Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (200 mL), uscate (Na_2SO_4) şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO2, 3 până la 5% EtOAc în hexan) a dat 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-furan-2-onă (19 g, 58%) ca solid alb. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25 - 7,23 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 3,81 (d, J = 1,72 Hz, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,49 (s, 6H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 268,0911, găsit 269,2 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

La o soluţie de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-furan-2-onă (4,2 g, 15,66 mmol) în MeOH (170 mL) şi THF (34 mL) agitată la -40 °C a fost adăugată $NiCl_2$,6H_2O (3,8 g, 15,99 mmol) şi $NaBH_4$ (3 g, 79,30 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat 5 minute înainte ca $NiCl_2$,6H_2O (3,8 g, 15,99 mmol) suplimentară şi $NaBH_4$ (3 g, 79,30 mmol) să fie adăugate. După conversia totală reacţia a fost stinsă prin adăugarea de soluţie apoasă saturată de NH_4Cl şi stratul apos a fost extras cu DCM (2 x 50 mL). Extractele organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid* pentru a da rac-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-onă (3,72 g, 88%) ca 1: 1,4 amestec de diastereomeri. ESI-MS *m/z* calc. 270,10675, găsit 271,4 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

La o soluţie de rac-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-onă (3,8 g, 14,06 mmol) în DCM (55 mL) agitată la -78 °C a fost adăugat DIBAL (17 mL de 1 M, 17,00 mmol). Amestecul a fost agitat la această temperatură până când a fost observată reacţie completă, apoi stins prin adăugarea de soluţie saturată de clorură de amoniu (20 mL) şi sare Rochelle (soluţie 30% g/g). Amestecul a fost diluat cu DCM (20 mL) şi viguros agitat pentru 1h la temperatura ambiantă. Straturile au fost separate şi straturile organice au fost uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid* pentru a da *rac*-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-ol (3,70 g, 97%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 6:

La o soluţie de *rac*-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-ol (3,7 g, 13,59 mmol) în DCM (40 mL) a fost adăugat DMAP (850 mg, 6,96 mmol) şi anhidridă acetică (5,3 mL, 56,17 mmol). Reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte apoi stinsă prin adăugarea de soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (50 mL). Amestecul a fost agitat viguros timp de 30 minute apoi straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM (20 mL) şi extractele organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2) a dat *rac*-[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-il] acetat (3,0 g, 70%) ca un amestec de stereoizomeri. Date pentru diastereomerul dorit: ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,86 - 6,76 (m, 2H), 3,91 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,92 (qd, J = 7,0, 1,4 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,91 - 0,86 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 314,13297, găsit 256,6 $(M\text{-}OAc)^+$.

Etapa 7:

La o soluţie de *rac*-[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidro-furan-2-il] acetat (3 g, 9,544 mmol) în DCM (90 mL) agitată la -78 °C a fost adăugată cianură de trimetilsilil (3,3 mL, 24,75 mmol) şi dietiloxonio(trifluoro)boranuidă (3,7 mL, 29,98 mmol) . Amestecul a fost agitat la această temperatură timp de 30 minute apoi lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă. După terminare, amestecul a fost stins cu soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu DCM (3 x 30 mL). Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4) şi concentrate *în vid.* Reziduul a fost dizolvat în DCM şi filtrat prin Celite, apoi concentrat *în vid.* NaOMe (30 mL de 0,5 M în metanol, 15,00 mmol) a fost adăugat la reziduu şi soluţia rezultantă a fost agitată la temperatura

ambiantă peste noapte înainte de a fi stinsă prin adăugarea unei soluţii saturate de acid citric. Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă până când a fost observată conversia completă a amidatului, apoi a fost extras cu DCM (2 x 30 mL). Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid* pentru a da *rac*-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carboxilat demetil (900 mg, 30%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 314,13297, găsit 315,6 $(M+1)^+$.

Etapa 8:

La o soluţie de *rac*-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (440 mg, 1,40 mmol) în THF (5,4 mL) a fost adăugat KO*t*-Bu (630 mg, 5,61 mmol) şi amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă. După terminare, reacţia a fost stinsă prin adăugarea de apă şi stratul apos a fost spălat cu DCM. Faza apoasă a fost acidulată cu HCl 1M şi extrasă cu DCM. Stratul organic a fost evaporat *în vid* pentru a da acid *rac*-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carboxilic (420 mg, 100%) într-un raport de diastereomeri 1: 1,4. ESI-MS *m/z* calc. 300,1173, găsit 299,6 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

La o soluţie de acid *rac*-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidro-furan-2-carboxilic (105 mg, 0,35 mmol) în DCM (1,2 mL) agitată la 0 °C a fost adăugată DMF (3 µL, 0,039 mmol) şi clorură de oxalil (65 µL, 0,75 mmol). Amestecul a fost încălzit la temperatura ambiantă în 30 minute apoi concentrat *în vid.* Reziduul a fost dizolvat în DCM (600 µL) şi soluţia rezultantă a fost adăugată la o soluţie de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (64 mg, 0,42 mmol) şi NEt_3 (68 µL, 0,49 mmol) în DCM (600 µL) agitată la 0 °C. Reacţia a fost încălzită la temperatura ambiantă în 2 ore, stinsă prin adăugarea de apă (1 picătură) şi MeOH (2 mL), şi soluţia a fost concentrată *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2) a dat *rac*-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (110 mg, 72%). ESI-MS *m/z* calc. 434,1653, găsit 435,5 $(M+1)^+$; 433,6 $(M-1)^-$.

Etapa 10:

rac-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]-amino]piridin-2-carboxilat de metil (110 mg, 0,2532 mmol) a fost dizolvat în amoniac metanolic (6 mL de 4 M, 24,00 mmol) şi soluţia a fost agitată la temperatura ambiantă. După conversia completă amestecul a fost concentrat *în vid* pentru a da *rac*-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]ami-no]piridin-2-carboxamidă (100 mg, 94%) ca un amestec de diastereomeri. ESI-MS m/z calc. 419,16565, găsit 420,5 $(M+1)^+$; 418,7 $(M-1)^-$.

Etapa 11:

rac-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]-amino]piridin-2-carboxamidă (85 mg, 0,20 mmol) a fost separată prin SFC chirală utilizând o coloană Lux i-Cellulose-5, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 10 mm de la Fenomenex, Inc. pentru a da:

Izomeri care eluează primii (rt = 4,84 min): un amestec de ambii *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**103**) şi *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**104**), care necesită separare în continuare.

Izomerul care eluează al doilea (rt = 5,23 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**105**, 10,2 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 - 8,05 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 4,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,35 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,59 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 419,16565, găsit 420,6 $(M+1)^+$; 418,5 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al treilea (rt = 5,67 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**106**, 14,4 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (larg s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 2H), 4,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,35 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,59 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 419,16565, găsit 420,6 $(M+1)^+$; 418,6 $(M-1)^-$.

Primul vârf care eluează a fost în continuare separat prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak AS-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

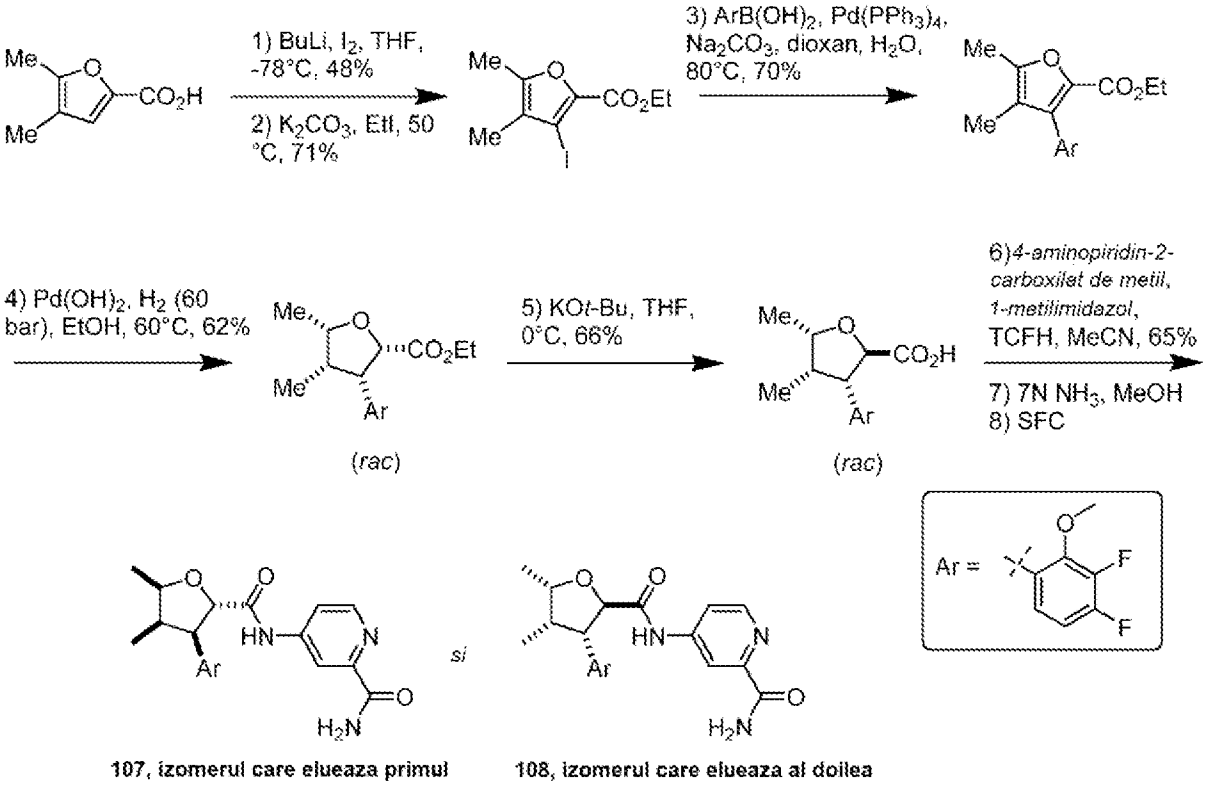
Izomerul care eluează primul (rt = 2,27 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**103**, 6 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,26 (ddd, J = 8,3, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 9,4, 7,5 Hz,

1H), 4,53 - 4,44 (m, 1H), 3,83 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 2,19 (dq, J = 11,8, 6,8 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 419,16565, găsit 420,6 $(M+1)^+$; 418,5 $(M-1)^-$.

Izomerul care elueză al doilea (rt = 3,22 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**104**, 5,4 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 5,7, 1,7 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (dt, J = 5,7, 1,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,6, 6,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 4,46 (dd, J = 9,4, 1,6 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,63 (ddd, J = 11,2, 9,3, 1,7 Hz, 1H), 2,19 (dtd, J = 12,6, 7,6, 5,9 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 0,77 (dd, J = 6,9, 1,7 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 419,16565, găsit 420,6 $(M+1)^+$; 418,5 $(M-1)^-$.

Exemplul 20

rel-(2_S_,3_R_,4_R_,5_R_)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (107) şi _rel_-(2_R_,3_S_,4_S_,5_S_)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (108)



Etapa 1:

La o soluţie de acid 4,5-dimetilfuran-2-carboxilic (1 g, 7,14 mmol) în THF (15 mL) agitată la -78 °C a fost adăugat *n*-BuLi (6,56 mL de 2,5 M, 16,40 mmol) în picătură. Soluţia a fost agitată la această temperatură timp de 30 minute înainte să fie adăugată o soluţie de I_2 (2,35 g, 9,26 mmol) în THF (10 mL). Amestecul a fost încălzit la temperatura ambiantă, apoi partiţionat între MTBE (30 mL) şi apă (30 mL). Stratul organic a fost eliminat, şi stratul apos a fost acidulat la pH 2 prin adăugarea de HCl 1N şi extras cu MTBE (2 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid* pentru a da acid 3-iodo-4,5-dimetil-furan-2-carboxilic (950 mg, 48%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 265,944, găsit 265,3 $(M-1)^-$.

Etapa 2:

La o soluţie de acid 3-iodo-4,5-dimetil-furan-2-carboxilic (900 mg, 3,38 mmol) în DMF (5 mL) a fost adăugat K_2CO_3 (1,40 g, 10,13 mmol) şi iodoetan (811 µL, 10,14 mmol). Reacţia a fost agitată la 50 °C timp de 2 ore înainte de a fi răcită la temperatura ambiantă şi partiţionată între MTBE (30 mL) şi apă (30 mL). Stratul apos a fost extras suplimentar cu MTBE (20 mL) şi fracţiunile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid*. Purificare prin flash cromatografie (12

g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în eter de petrol) a dat 3-iodo-4,5-dimetil-furan-2-carboxilat de etil (800 mg, 71%) ca solid alb. ESI-MS *m/z* calc. 293,97528, găsit 295,3 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

La o soluţie de 3-iodo-4,5-dimetil-furan-2-carboxilat de etil (700 mg, 2,38 mmol) în dioxan (6 mL) a fost adăugat acid (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)boric (492 mg, 2,62 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (343 mg, 0,30 mmol), Na_2CO_3 (3,57 mL de 2 M, 7,14 mmol) şi apă (2 mL). Amestecul a fost încălzit la 80 °C timp de 2 ore apoi răcit la temperatura ambiantă şi partiţionat între EtOAc (30 mL) şi apă (30 mL). Stratul apos a fost extras suplimentar cu EtOAc (50 mL) şi straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid*. Purificare prin flash cromatografie (12 g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în eter de petrol) a dat 3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-furan-2-carboxilat de etil (520 mg, 70%) ca solid alb. ^1H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,97 - 6,82 (m, 2H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,37 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,80 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 310,10165, găsit 311,4 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

O soluţie de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-furan-2-carboxilat de etil (350 mg, 1,128 mmol) în etanol (2 mL) a fost circulată printr-un cartuş de 70 mm cu catalizator $Pd(OH)_2$ pe un aparat H-cube la 60 °C sub presiune de hidrogen de 60 bar pentru 48 ore înainte de a fi concentrată *în vid* pentru a da *rac*-(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (245 mg, 62%). ^1H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,19 - 7,08 (m, 1H), 6,72 (td, J = 9,3, 7,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,25 (dq, J = 9,1, 6,6 Hz, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 1H), 4,02 - 3,81 (m, 5H), 2,79 (ddt, J = 16,4, 8,9, 7,4 Hz, 1H), 1,27 - 1,04 (m, 3H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,55 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 314,13297, găsit 315,4 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

La o soluţie de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (400 mg, 1,27 mmol) în THF (5 mL) agitată la 0 °C a fost adăugat KOt-Bu (428 mg, 3,81 mmol). Reacţia a fost agitată timp de 30 minute înainte de a fi diluată în MTBE (5 mL) şi stinsă prin adăugarea de HCl 1M. Stratul apos a fost extras cu MTBE (5 mL) şi straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carboxilic (270 mg, 66%) ca un ulei. ESI-MS *m/z* calc. 286,10165, găsit 285,4 $(M-1)^-$.

Etapa 6:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxilic (100 mg, 0,3493 mmol) în MeCN (2 mL) a fost adăugat 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (63 mg, 0,41 mmol), 1-metilimidazol (100 µL, 1,26 mmol) şi TCFH (117 mg, 0,42 mmol). Soluţia a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore apoi diluată cu EtOAc (10 mL) şi apă (10 mL). Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*, 4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]ami-no]piridin-2-carboxilat de metil (95 mg, 65%) ca solid alb, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 420,1497, găsit 421,5 $(M+1)^+$.

Etapa 7 şi 8:

La o soluţie de *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (95 mg, 0,23 mmol) în MeOH (1 mL) a fost adăugat amoniac metanolic (322 µL de 7 M, 2,25 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă pentru 6 ore înainte de a fi concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă.

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofu-ran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă a fost separată prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak AS-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

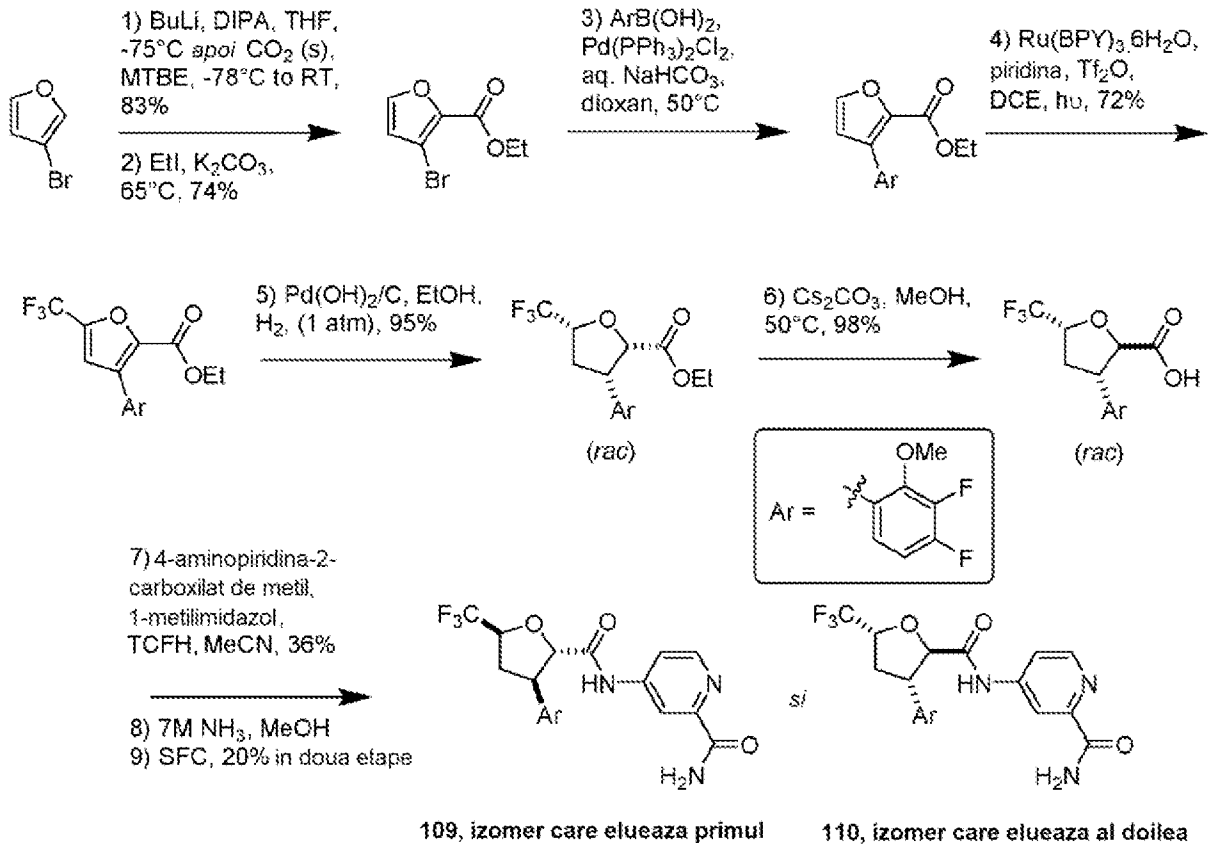
Izomerul care eluează primul (rt = 1,84 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**107**, 28 mg, 29%). ^1H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,96 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,12-7,09 (m,1H), 7,02 - 6,83 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,86 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,57 - 4,41 (m, 1H), 4,10 - 3,84 (m, 4H), 2,56 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,67 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 405,15002, găsit 406,3 $(M+1)^+$.

Izomerul care eluează al doilea (rt = 3,28 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**108**, 28 mg, 30%). ^1H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,96 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,12-7,09 (m,1H), 7,02 - 6,83 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,86 (d, J = 9,7 Hz, 1H),

4,57 - 4,41 (m, 1H), 4,10 - 3,84 (m, 4H), 2,56 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,67 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 405,15002, găsit 406,3 $(M+1)^+$.

Exemplul 21

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (109) şi rel-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (110)



Etapa 1:

La o soluţie de diizopropilamină (2,3 mL, 16,41 mmol) în THF (15 mL) agitată la -78 °C a fost adăugat butillitiu (6 mL de 2,5 M, 15,00 mmol), menţinând temperatura sub -65 °C. Amestecul de reacţie a fost agitat la -75 °C timp de 30 minute înainte să fie adăugată în picătură soluţie de 3-bromofuran (2 g, 13,61 mmol) în THF (10 mL), din nou menţinând temperatura sub -65 °C. Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 30 minute înainte de a fi adăugat încet într-un amestec pre-răcit (to -78 °C) de gheaţă uscată (600 mg, 13,63 mmol) şi MTBE (25 mL). Gheaţă uscată suplimentară a fost adăugată în timpul adăugării. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă în 2 ore înainte de a fi cu grijă adăugat în apă (50 mL). Straturile au fost separate şi faza apoasă a fost extrasă cu MTBE (x 2). Faza apoasă a fost acidulată la pH 3 cu HCl 1M şi din nou extrasă cu MTBE (x 3). Extractele organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid 3-bromofuran-2-carboxilic (2,17 g, 83%) ca solid alb. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H) ppm.

Etapa 2:

La o soluţie de acid 3-bromofuran-2-carboxilic (2,17 g, 11,36 mmol) în DMF (25 mL) a fost adăugat carbonat de potasiu (4,7 g, 34,01 mmol) şi etiliodură (2,7 mL, 33,76 mmol). Amestecul de reacţie a fost încălzit la 65 °C 40 minute apoi lăsat să se răcească şi agitat în timpul sfârşitului de săptămână. Amestecul de reacţie a fost filtrat, spălat cu EtOAc şi apoi filtratul a fost diluat cu apă. Straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (x 5) apoi uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid*. Reziduul a fost dizolvat în EtOAc şi adsorbit pe pământ de diatomee (Telos nm). Purificareaa prin flash cromatografie (24 g SiO_2, 0 până la 50% EtOAc în heptan) a dat 3-bromofuran-2-carboxilat de etil (1,8322 g, 74%) ca solid alb. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm.

Etapa 3:

Un amestec de 3-bromofuran-2-carboxilat de etil (1,55 g, 7,08 mmol), acid (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)boric (1,45 g, 7,72 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (98 mg, 0,14 mmol) şi $NaHCO_3$ (5 mL) în dioxan (20 mL) a fost încălzit la 50 °C timp de 1 oră înainte de a fi răcit la temperatura ambiantă şi diluat cu EtOAc şi apă. Straturile au fost separate şi faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (4 x). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid*. Reziduul a fost dizolvat în EtOAc şi adsorbit pe pământ de diatomee (Telos nm). Purificare prin flash cromatografie (24 g SiO_2, 0 până la 20% EtOAc în heptan) a dat 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)furan-2-carboxilat de etil (1,5105 g, 76%) ca ulei clar. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 8,8, 5,9, 2,3 Hz, 1H), 6,90 (ddd, J = 9,6, 8,8, 7,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 282,07037, găsit 283,4 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

La o soluţie de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)furan-2-carboxilat de etil (200 mg, 0,71 mmol) în DCE (25 mL) a fost adăugat tris(2,2'-bipiridil)diclororuteniu(II) hexahidrat (11 mg, 0,015 mmol). Amestecul de reacţie a fost degazat cu azot şi a fost adăugată piridină (172 µL, 2,13 mmol) urmată de trifluorometansulfonat de trifluorometilsulfonil (358 µL, 2,13 mmol) în picătură în 10 minute. Amestecul a fost iradiat cu LED-uri albastre (fotoreactor Penn PhD M2 şi Blue LED Hepatochem) timp de 2 ore, agitat la temperatura ambiantă (100 rpm). Acest procedeu a fost repetat de 13 ori, şi amestecurile brute au fost combinate pentru prelucrare. Amestecul combinat a fost spălat cu apă şi saramură şi stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$) şi concentrat *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (24g SiO_2, 0 până la 20% EtOAc în heptan) a dat 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)furan-2-carboxilat de etil (2,39 g, 72%) ca ulei clar care se solidifică în repaus. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,07 (ddd, J = 8,8, 5,8, 2,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 350,05774, găsit 351,4 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

O soluţie de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)furan-2-carboxilat de etil (2,29 g, 6,538 mmol) în etanol (200 mL) a fost adăugat în $Pd(OH)_2/C$ (920 mg de 20 %g/g, 1,310 mmol) şi amestecul a fost degazat cu azot. Amestecul este agitat sub un balon cu presiune de hidrogen pentru 18 ore înainte să fie adăugat $Pd(OH)_2$ (920 mg de 20 %g/g, 1,310 mmol) suplimentar, amestecul a fost degazat cu azot şi apoi agitat sub un balon cu presiune de hidrogen pentru 18 ore. Amestecul a fost filtrat prin celite, spălat cu etanol, şi filtratul este concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2S,3S,SR)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (3,2 g, 95%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,91 - 6,75 (m, 2H), 4,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,49 (dp, J = 11,9, 6,0 Hz, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 4H), 3,88 - 3,70 (m, 2H), 2,66 (td, J = 12,5, 10,7 Hz, 1H), 2,31 (dt, J = 11,9, 5,9 Hz, 1H), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 354,08905, găsit 355,0 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

La o soluţie de rac-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (3,2 g, 6,233 mmol) în MeOH (100 mL) a fost adăugat carbonat de cesiu (4 g, 12,28 mmol). Amestecul a fost încălzit la 50 °C timp de 16 ore înainte de a fi concentrat *în vid*. Reziduul a fost partiţionat între EtOAc şi HCl 1M, straturile au fost separate şi stratul organic a fost trecut printr-un separator de faze şi concentrat *în vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (1,9947 g, 98%) ca ulei galben. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,96 (ddd, J = 8,8, 5,5, 2,2 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 9,1, 7,2 Hz, 1H), 4,70 - 4,59 (m, 2H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,92 - 3,78 (m, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 326,05774, găsit 325,0 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (80 mg, 0,25 mmol) în MeCN (3 mL) a fost adăugat 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (44 mg, 0,29 mmol). 1-metilimidazol (70 mg, 0,8526 mmol) şi TCFH (82 mg, 0,29 mmol) au fost adăugate şi reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între EtOAc (10 mL) şi apă (10 mL), straturile au fost separate şi stratul apos a fost extras suplimentar cu EtOAc (10 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-piridin-2-carboxilat de metil (70 mg, 36%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 460,10577, găsit 461,6 $(M+1)^+$.

Etapa 8 şi 9:

La o soluţie de *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (50 mg, 0,11 mmol) în MeOH (1 mL) a fost adăugat amoniac metanolic (155 µL de 7 M, 1,1 mmol) şi amestecul a fost agitat la temperatura

ambiantă peste noapte înainte de a fi concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă. *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofu-ran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă a fost separată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm x 21,2 mm de la Regis Technologies pentru a da doi enantiomeri unici care au configuraţie absolută necunoscută:

Izomerul care elueză primul (rt = 0,75 min): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă **(109,** 5 mg, 10%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,57 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,5, 2,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 1H), 6,99 - 6,84 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,76 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,73 - 4,56 (m, 1H), 4,02 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,83 (q, J = 10,4 Hz, 1H), 2,70 (dt, J = 13,0, 7,7 Hz, 1H), 2,42 (td, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 445,1061, găsit 446,5 $(M+1)^+$.

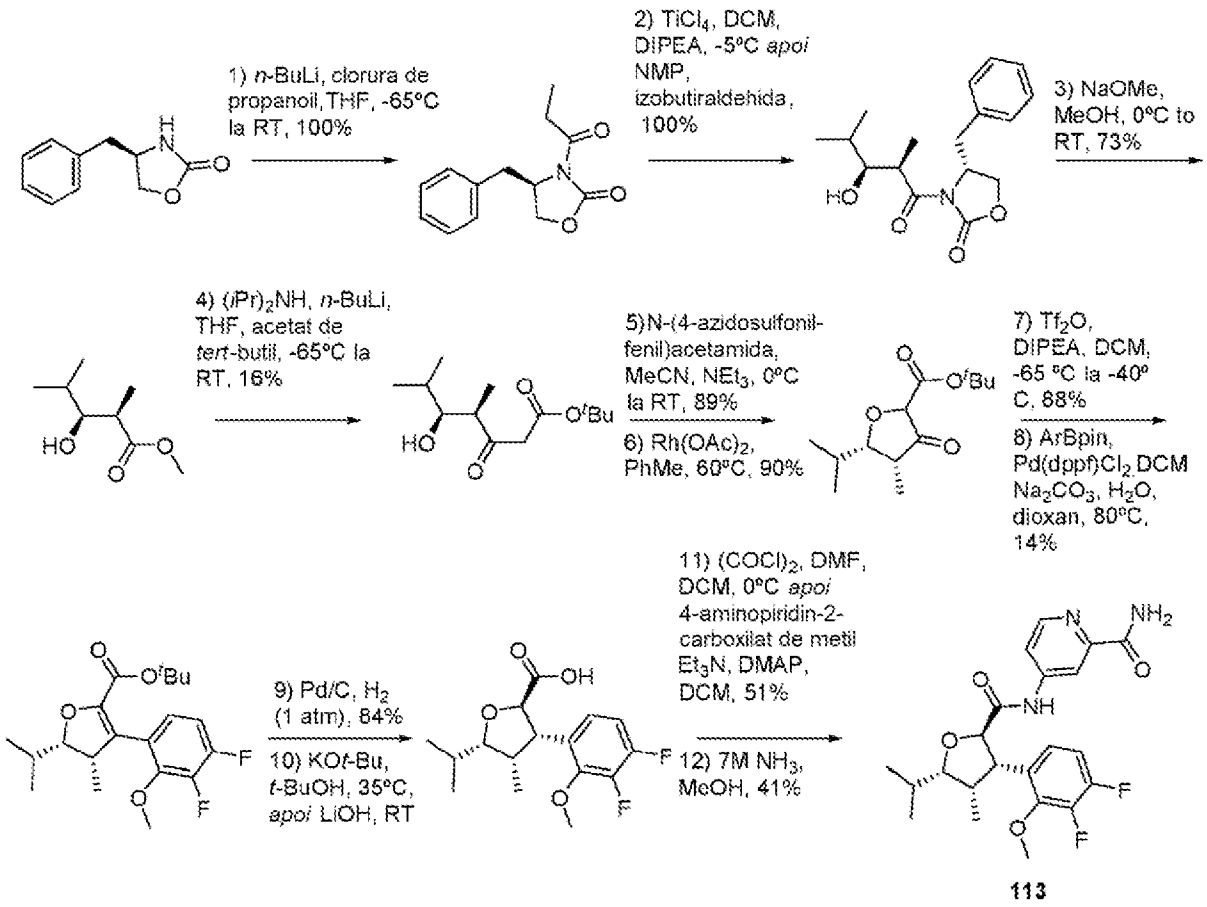
Izomerul care elueză al doilea (rt = 1,15 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă **(110,** 5 mg, 10%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,03 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,93 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,76 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,69 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,91 - 3,70 (m, 1H), 2,70 (dt, J = 13,0, 7,7 Hz, 1H), 2,42 (td, J = 12,2, 8,8 Hz, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 445,1061, găsit 446,5 $(M+1)^+$.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând metoda descrisă în Exemplul 21, cu excepţia că acid (4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)boric a fost utilizat ca partener de cuplare în cuplarea Suzuki din etapa 3 şi condiţiile utilizate pentru etapa 7 de formare a amidei sunt similare celor utilizate în etapa 4 din Exemplul 14:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
111	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care elueză primul prin SFC pe coloană (R,R)-Whelk-O1, rt = 0,82 min)	ESI-MS *m/z* calc. 441,13116, găsit 442,5 $(M+1)^+$; 440,6 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 2,95 minute	
112	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care elueză al doilea prin SFC pe coloană (R,R)-Whelk-O1, rt = 1,38 min)	ESI-MS *m/z* calc. 441,13116, găsit 442,3 $(M+1)^+$; 440,3 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 2,96 minute	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,03 - 4,91 (m, 1H), 4,59 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,77 (dt, J = 12,5, 7,4 Hz, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 4H) ppm.

Exemplul 22

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (113)



Etapa 1:

La o soluţie de (4R)-4-benziloxazolidin-2-onă (29,7 g, 164,26 mmol) în THF (297 mL) răcită la -65 °C a fost adăugat n-BuLi (65,7 mL de 2,5 M, 164,2 mmol) în picătură, menţinând temperatura la -65 °C. Amestecul rezultat a fost agitat la -65 °C timp de 30 min înainte să fie adăugată în picătură clorură de propanoil (17,059 g, 16,247 mL, 180,69 mmol). Amestecul a fost agitat la -65 °C timp de 1 oră şi apoi lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul a fost stins prin adăugarea de soluţie apoasă saturată de NH_4Cl (300 mL) şi stratul apos a fost extras cu EtOAc (2 × 300 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ (300 mL) şi saramură (200 mL), uscate ($MgSO_4$), filtrate şi evaporate *în vid* pentru a da (4*R*)-4-benzil-3-propanoil-oxazolidin-2-onă (39 g, 100%) ca ulei incolor. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,46 - 7,14 (m, 5H), 4,69 (ddt, J = 9,5, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 2H), 3,32 (dd, J = 13,4, 3,3 Hz, 1H), 2,98 (qd, J = 7,3, 5,9 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 13,4, 9,6 Hz, 1H), 123 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. masă 233,105, găsit, 233,95 $[M+1]^+$.

Etapa 2:

La o soluţie de (4R)-4-benzil-3-propanoil-oxazolidin-2-onă (13,12 g, 56,25 mmol) în DCM (130 mL) răcit la 0 °C a fost adăugată tetraclorură de titan (59 mL de 1 M în DCM, 59,00 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la 0 °C timp de 15 minute înainte să fie adăugată DIPEA (8,1620 g, 11 mL, 63,15 mmol) şi amestecul a fost agitat la această temperatură 40 minute. NMP (5,5512 g, 5,4 mL, 55,999 mmol) a fost adăugată şi reacţia a fost agitată 10 minute la temperatura ambiantă înainte să fie adăugată izobutiraldehidă (4,2660 g, 5,4 mL, 59,16 mmol)şi amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 1 oră şi apoi la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul a fost stins cu un amestec de apă (50 mL) şi soluţie apoasă saturată de NH_4Cl (50 mL) şi extras cu DCM (3 × 100 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0 până la 20% EtOAc to hexan) a dat (4*R*)-4-benzil-3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2,4-dimetil-pentanoil]oxazolidin-2-onă (16 g, 86%) ca ulei galben deschis. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,44 - 7,16 (m, 5H), 4,72 (ddt, J = 9,4, 6,9, 3,3 Hz, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 2H), 3,99 (qd, J = 7,0, 2,6 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 13,4, 3,4 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 13,4, 9,4 Hz, 1H), 1,75 (dp, J = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 305,1627, găsit 306,05 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

La o soluţie de (4*R*)-4-benzil-3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2,4-dimetil-pentanoil]oxazo-lidin-2-onă (100 g, 301,27 mmol) în MeOH (750 mL) agitată la 0 °C a fost adăugat metoxid de sodiu (19,609 g, 83 mL de 25 %g/g în metanol, 90,74 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 30 minute la temperatura ambiantă înainte de a fi stins cu soluţie apoasă saturată de NH_4Cl (300 mL) şi stratul apos extras cu DCM (3 × 200 mL). Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie pe coloană (SiO_2, 10 până la 20% dietil eter în hexan) a dat (2R,3S)-3-hidroxi-2,4-dimetil-pentanoat de metil (40,24 g, 73%) ca lichid incolor, conţinând 12% hexan din masă. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 3,73 (s, 3H), 3,59 (dt, J = 7,9, 3,9 Hz, 1H), 2,70 (qd, J = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 4,1, 1,8 Hz, 1H), 1,69 (ddd, J = 13,3, 8,0, 6,7 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Etapa 4:

La o soluţie de diizopropilamină (67,146 g, 93 mL, 663,56 mmol) în THF (1 L) răcită la -65 °C a fost adăugat *n*-BuLi (228 mL de 2,5 M în hexani, 570 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 30 minute la -65 °C înainte să fie adăugată în picătură o soluţie de acetat de *terţ*-butil (66,143 g, 77 mL, 569,42 mmol) în THF (100 mL) urmată de soluţie de (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2,4-dimetil-pentanoat de metil (40 g, 189,75 mmol) în THF (100 mL). Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la -50 °C şi apoi lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă peste noapte. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea de apă-gheaţă (800 mL) şi extras cu DCM (3 × 400 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluţie saturată de $NaHCO_3$ (500 mL), apă (2 × 500 mL), uscate (Na_2SO_4), filtrate şi evaporate *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie cu fază inversă (SiO_2 C18, acetonitril/apă 0 până la 60%) a dat (4*R*,5*S*)-5-hidroxi-4,6-dimetil-3-oxo-heptanoat de *terţ*-butil (7,95 g, 16%) ca ulei galben. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 3,62 (dt, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 2,88 (qd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 1,71 (ddt, J = 13,3, 8,6, 6,7 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Etapa 5:

La o soluţie de N-(4-azidosulfonilfenil)acetamidă (10,33 g, 43,00 mmol) în acetonitril (160 mL) a fost adăugat (4*R*,5*S*)-5-hidroxi-4,6-dimetil-3-oxo-heptanoat de *terţ*-butil (7,9 g, 30,72 mmol). Amestecul a fost răcit la 0 °C şi a fost adăugată trietilamină (9,29 g, 12,8 mL, 91,84 mmol). Amestecul de reacţie a fost încălzit la temperatura ambiantă şi agitat peste noapte înainte de a fi concentrat. Purificarea prin flash cromatografie a dat (4*R*,5*S*)-2-diazo-5-hidroxi-4,6-dimetil-3-oxo-heptanoat de *terţ*-butil (7,58 g, 89%) ca ulei galben. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 3,78 (qd, J = 7,1, 2,5 Hz, 1H), 3,54 (dt, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,16 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 270,158, găsit 271,1 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

La o suspensie de acetat de rodiu (II) (134 mg, 0,30 mmol) în toluen (25 mL) agitată la 60 °C a fost adăugată o soluţie de (4*R*,5*S*)-2-diazo-5-hidroxi-4,6-dimetil-3-oxo-heptanoat de *terţ*-butil (8,63 g, 30,33 mmol) în toluen (78 mL). Amestecul a fost agitat la 60 °C timp de 1 oră, apoi răcit la temperatura ambiantă, filtrat prin hârtie de filtru şi concentrat *în vid* pentru a da (4*R*,5*S*)-5-izopropil-4-metil-3-oxo-tetrahidro-furan-2-carboxilat de *terţ*-butil (7,34 g, 90%) ca ulei galben deschis.

Etapa 7:

La o soluţie de (4*R*,5*S*)-5-izopropil-4-metil-3-oxo-tetrahidrofuran-2-carboxilat de *terţ*-butil (500 mg, 2,06 mmol) în DCM (15 mL) agitată la -65 °C a fost adăugată DIPEA (1,1 mL, 6,32 mmol) răcită şi trifluorometansulfonat de trifluorometilsulfonil (0,45 mL, 2,67 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la -65 °C înainte ca trifluorometansulfonat de trifluorometilsulfonil (0,45 mL, 2,66 mmol) suoplimentar să fie adăugat. Amestecul a fost agitat la -60 °C timp de 1 oră şi apoi suplimentar DIPEA (0,4 mL, 2,30 mmol) şi trifluorometansulfonat de trifluorometil-sulfonil (0,45 mL, 2,66 mmol) au fost adăugate şi amestecul a fost agitat timp de 1 oră la -60 °C şi 1 oră la -40 °C. Amestecul a fost stins cu soluţie apoasă saturată de $NaHCO_3$ (15 mL) şi stratul apos a fost extras cu DCM (3 × 10 mL). Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi evaporate *în vid*. Reziduul a fost dizolvat în EtOAc (30 mL) şi spălat cu HCl 1M (3 × 30 mL). Stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4), filtrat şi concentrat *în vid* pentru a da (2*S*,3*R*)-2-izopropil-3-metil-4-(trifluo-rometilsulfoniloxi)-2,3-dihidrofuran-5-carboxilat de *terţ*-butil (676 mg, 88%) ca ulei maro, care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 8:

Un amestec de (2*S*,3*R*)-2-izopropil-3-metil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,3-dihidrofuran-5-carboxilat de *terţ*-butil brut (676 mg, 1,81 mmol), 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (731 mg, 2,71 mmol) şi carbonat de sodiu (478 mg, 4,51 mmol) în dioxan (13,5 mL) şi apă (3,5 mL) într-un reactor de presiune din sticlă a fost degazat prin barbotarea de argon prin el timp de 15 minute. În continuare, $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (206 mg, 0,2523 mmol) a fost adăugată şi reactorul a fost etanşat.

Amestecul de reacţie a fost agitat la 80 °C peste noapte înainte de a fi răcit la temperatura ambiantă, diluat cu EtOAc (20 mL), filtrat prin celite şi concentrat *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie a dat (2*S*,3*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-izopropil-3-metil-2,3-dihidrofuran-5-carboxilat de *terţ*-butil (107 mg, 14%) ca ulei galben. ^{1}H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 6,98 - 6,74 (m, 2H), 4,14 (dd, J = 10,2, 8,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,18 - 2,99 (m, 1H), 2,14 (dp, J = 10,1, 6,4 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,97 (dd, J = 7,8, 6,8 Hz, 6H) ppm; ^{19}F RMN (376 MHz, Cloroform-d) δ -136,92 - -137,21 (m), -155,04 - -155,40 (m) ppm.

Etapa 9:

Etanol (3,5 mL) a fost adăugat la un amestec de (2*S*,3*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-izopropil-3-metil-2,3-dihidrofuran-5-carboxilat de *terţ*-butil (118 mg, 0,32 mmol) şi Pd/C (Degussa, umed, 350 mg, 0,33 mmol). Amestecul a fost degazat şi agitat sub un balon de hidrogen pentru 4 zile înainte de a fi filtrat prin celite, spălat cu EtOAc. Filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a da (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carboxilat de *terţ*-butil (100 mg, 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 4,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,49 (dd, J = 9,9, 6,9 Hz, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H), 1,15 (s, 9H), 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,70 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

Etapa 10:

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofu-ran-2-carboxilat de *terţ*-butil (100 mg, 0,27 mmol) şi terţ-butoxid de potasiu (60 mg, 0,53 mmol) au fost amestecate în *terţ*-butanol (2,6 mL) şi agitate la temperatura ambiantă. După 1 oră reacţia a fost încălzită la 35 °C. După 2 ore la această temperatură reacţia a fost răcită la temperatura ambiantă, LiOH (400 µL de 2 M, 0,80 mmol) a fost adăugat şi reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă 16 h. Reacţia a fost diluată cu EtOAc şi stinsă cu HCl 1M apos. Stratul apos a fost separat şi extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carboxilic (100 mg) ca solid alb, care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 11:

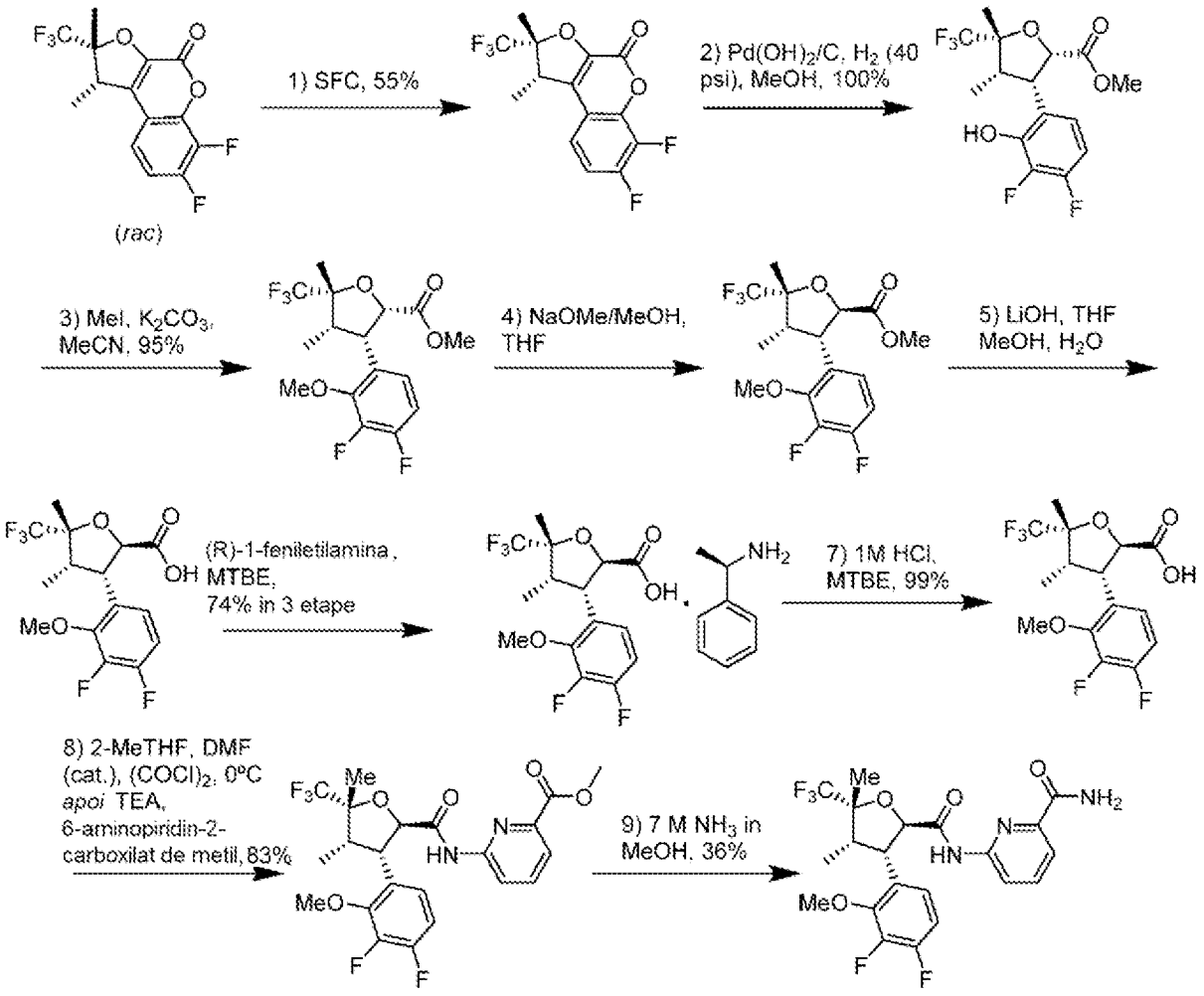
La o soluţie de acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carboxilic (100 mg, 0,3181 mmol) în DCM (3 mL) agitată la 0 °C a fost adăugată DMF (5 µL, 0,065 mmol) şi clorură de oxalil (90 µL, 1,03 mmol). După 30 minute amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost diluat în DCM (2 mL) şi soluţia a fost adăugată în picătură într-o soluţie de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (75 mg, 0,4929 mmol) şi Et_3N (300 µL, 2,15 mmol) în DCM (1,5 mL) agitată la 0 °C. DMAP (5 mg, 0,041 mmol) a fost adăugată şi reacţia a fost agitată la această temperatură 10 minute înainte de a fi încălzită la temperatura ambiantă şi agitată pentru 16 h. Amestecul de reacţie a fost diluat cu DCM şi spălat cu soluţie de HCl 1M, stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$), filtrat şi concentrat *în vid* direct pe silice. Purificarea prin flash cromatografie (24 g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în benzină) a dat 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (73 mg, 51%). ESI-MS *m/z* calc. 448,18097, găsit 449,2 $(M+1)^+$; 447,3 $(M-1)^-$.

Etapa 12:

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidro-furan-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (73 mg, 0,1628 mmol) a fost agitat în amoniac metanolic (5 mL de 7 M, 35,00 mmol) la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* şi purificat prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak AS-H (dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 10 mm de la Daicel) pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments pentru a îndepărta un diastereomer minor pentru a da 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxami-dă (113, 30,5 mg, 41%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 4,87 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 4H), 3,29 (s, 1H), 1,78 - 1,61 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 433,1813, găsit 434,2 $(M+1)^+$; 432,3 $(M-1)^-$.

Exemplul 23

6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (114)



114

Etapa 1:

rac-(1S,2R)-6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2-dihidro-4*H*-furo[2,3-*c*]cromen-4-onă (1348 g, 4,366 mol) a fost separată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 15 cm × 3 cm de la Regis Technologies pe un instrument MultiGram III SFC de la Berger Instruments pentru a da:

Izomerul care elueză primul (rt = 1,85 min): (1*R*,2*S*)-6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2-dihidro-4*H*-furo[2,3-*c*]cromen-4-onă (numai o mostră analitică a fost colectată). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (ddd, J = 9,0, 5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 10,3, 9,0, 7,0 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,45 (dt, J = 6,9, 2,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 320,04718, găsit 321,3 $(M+1)^+$; 319,4 $(M-1)^-$.

Izomerul care elueză al doilea (rt = 2,38 min): (1*S*,2*R*)-6,7-Difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2-dihidro-4*H*-furo[2,3-*c*]cromen-4-onă (366,99 g, 26%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (ddd, J = 9,0, 5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 10,3, 9,0, 7,0 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,45 (dt, J = 6,9, 2,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 320,04518, găsit 321,4 $(M+1)^+$; 319,4 $(M-1)^-$.

Etapa 2:

O soluţie de (1*S*,2*R*)-6,7-Difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2-dihidro-4*H*-furo[2,3-c]cromen-4-onă (0,89 kg, 2,78 mol) şi 20% hidroxid de paladiu pe carbon (50% umed, 0,39 kg, 0,278 mol) în MeOH (12 L) a fost agitată sub presiune de hidrogen de 40 psi peste noapte. O creştere a temperaturii reacţiei la 37 °C a fost observată după punerea în reacţie peste noapte şi amestecul a fost răcit la 24 °C şi hidrogenarea a continuat pentru un total de 48 ore. Amestecul a fost filtrat prin celite, spălat cu MeOH (20 L) şi filtratul a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost dizolvat în toluen (4 L) şi concentrat *în vid,* şi acest procedeu a fost repetat. Reziduul a fost uscat sub vid la 40 °C peste noapte pentru a da (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (1,0 kg la 91% puritate, 100%) ca solid bej. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 10,20 (br s, 1H), 6,94 (br t, J = 7,4 Hz,

1H), 6,79-6,69 (m, 1H), 5,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 6,1, 8,2 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,94 (quin, J = 7,7 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 0,77 (br d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Etapa 3:

Carbonat de potasiu (2,0 kg, 14,4 mol) şi iodometan (800 mL, 12,8 mol) au fost adăugate secvenţial la o soluţie de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (1,0 kg, 2,82 mol) în acetonitril (10 L) sub azot agitată la temperatura ambiantă. După agitare peste noapte, a fost adăugat iodometan (120 mL, 2 mmol) suplimentar. După agitare peste noapte, a fost adăugat iodometan (60 mL, 0,85 mmol) suplimentar şi amestecul a fost agitat 3 zile. Amestecul de reacţie a fost diluat cu MTBE (30 L), tratat cu celite (1 kg) şi filtrat printr-un pat de celite (1 kg) spălat cu MTBE (10 L). Filtratul a fost filtrat a doua oară prin celite (1 kg), spălat cu MTBE (4 L) şi filtratul este concentrat *în vid.* Reziduul a fost dizolvat în toluen (4 L) şi concentrat *în vid,* şi acest procedeu a fost repetat. Reziduul a fost uscat sub vid la 40 °C peste noapte pentru a da (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carboxilat de metil (0,99 kg la puritate 90%, 95%) ca solid maro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 7,14-7,00 (m, 2H), 5,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 6,2, 8,4 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,97 (quin, J = 7,8 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 0,72 (br d, J = 6,6 Hz, 3H) ppm.

Etapa 4 şi 5:

Metoxid de sodiu (25% în metanol, 65 mL, 0,28 mol) a fost adăugat la o soluţie de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (0,98 kg, 2,66 mol) în THF (10 L) agitată la temperatura ambiantă sub azot. După 5 ore, MeOH (1 L), apă (1 L) şi hidroxid de litiu monohidrat (0,168 kg, 4,0 mol) au fost secvenţial adăugate şi amestecul a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacţie a fost turnat în HCl 1M (4,4 L, 4,4 mol) apoi extras cu MTBE (20 L). Stratul apos a fost extras suplimentar cu MTBE (2 × 5 L) şi straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (2 L), uscate (Na_2SO_4) apoi tratate cu carbon activat (50 g, 5% g/g) cu agitare timp de 1 oră. Amestecul a fost filtrat prin celite, spălat cu MTBE (2 × 4 L) şi filtratul este concentrat *în vid.* Reziduul a fost dizolvat în toluen (4 L) şi concentrat *în vid,* apoi dizolvat în MTBE (4 L) şi concentrat *în vid* din nou pentru a da acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (1,06 kg la 77,7% puritate) ca un amber ulei, care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 6:

Acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carboxilic brut (2,09 kg la puritate 77%, 4,54 mol) a fost dizolvat în MTBE (25 L) într-un reactor Chemglass de 100 L apoi agitat la 84 rpm la temperatura ambiantă. Un amestec de (*R*)-1-feniletilamină (0,704 kg, 5,81 mol) şi MTBE (2 L) a fost adăugat în reactor, urmat de MTBE suplimentar pentru a da un volum total de 30 L în reactor. După 2 ore a fost adăugat MTBE (2 L) suplimentar la reacţie şi după un total de 3,5 ore amestecul a fost filtrat, spălat cu MTBE (2 L). Reactorul a fost clătit cu MTBE (4 L), care a fost utilizat pentru a clăti solidele, care au fost apoi compri-mate şi uscate pe pâlnie Büchner timp de 2 ore. Turta de produs solid a fost destrămată, apoi uscată sub un curent de azot şi sub vid peste noapte pe pâlnia Büchner. Solidele izolate au fost uscate într-un cuptor cu convecţie la 40 °C pentru 24 ore pentru a da sare de (*R*)-1-feniletan-1-amină cu acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-Difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (1,86 kg la puritate 95,7%, 74% în 3 etape) ca un solid alburiu. ^{1}H RMN, 400 MHz, DMSO-d_6) 8,34 (br s, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 4,58 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 7,8, 9,8 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,60 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,71-0,59 (m, 3H) ppm.

Etapa 7:

La o suspensie de sare de (1*R*)-1-feniletanamină cu acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (10,6 g, 22,29 mmol) în MTBE (250 mL) a fost adăugat HCl (200 mL de 2 M, 400,0 mmol). Straturile au fost separate şi stratul organic a fost spălat cu apă (200 mL), uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (8,4 g, 99%) ca un ulei. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,96 (ddd, J = 7,9, 5,6, 2,0 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 10,5, 8,0 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,74 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,64 (t, J = 1,2 Hz, 3H), 0,79 (dq, J = 7,4, 2,3 Hz, 3H) ppm.

Etapa 8:

La o soluţie răcită cu gheaţă de acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (63 mg, 0,1672 mmol) în 2-metiltetrahidrofuran (0,6 mL) a fost adăugată DMF (1,8880 mg, 2 µL, 0,0258 mmol) urmată de adăugarea cu grijă de clorură de oxalil (37,830 mg, 26 µL, 0,2980 mmol). Amestecul de reacţie a fost încălzit la temperatura camerei şi agitat 1 oră.

Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* şi reziduul a fost dizolvat în 2-metiltetrahidrofuran (0,6 mL). La acesta a fost adăugat 6-aminopiridin-2-carboxilat de metil (25 mg, 0,1643 mmol) şi trietilamină (34,122 mg, 47 µL, 0,3372 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (5 mL) şi partiţionat cu acetat de etil (10 mL). Straturile au fost separate şi faza organică a fost spălată cu saramură (5 mL), uscată (sulfat de sodiu), filtrată şi concentrată sub presiune redusă. Purificarea prin flash cromatografie (Biotage Isolera, cartuş flash 12 g SiliaSep 25 µm Silicycle, 0 până la 100% acetat de etil în heptan) a dat 6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (72 mg, 83%) ca ulei sticlos galben pal. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,04 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,88 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,99 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 3,97 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,76-2,68 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,82-0,69 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 488,1371, găsit 489,14 $(M+1)^+$.

Etapa 9:

O soluţie de 6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (72 mg, 0,1388 mmol) în amoniac (7 M în metanol) (1 mL de 7 M, 7,0000 mmol) a fost agitată la temperatura camerei peste noapte şi apoi concentrată *în vid* pentru a da un ulei incolor. Purificarea prin flash cromatografie (Biotage Isolera, 12 g SiliaSepC18 Monomeric cartuş de 25 µm Silicycle flash, 30 până la 90% acetonitril conţinând 0,1% hidroxid de amoniu în apă conţinând 0,1% hidroxid de amoniu). Fracţiunile care conţin produs au fost criodesicate pentru a da 6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă **(114,** 24,5 mg, 36%) ca solid alb. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,85 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,6, 0,7 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,03 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 10,9, 8,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,79-2,70 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 0,81-0,78 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 473,1374, găsit 474,15 $(M+1)^+$.

Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând metoda descrisă în Exemplul 23, cu excepţia că diferiţi parteneri de cuplare au fost utilizaţi în cuplarea cu amidă din etapa 8:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
117	6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 474,1326, găsit 475,48 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,4 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,64 (s, 1H), 9,17 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,92 (td, J = 9,2, 7,4 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,07 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,81-2,73 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 0,81-0,78 (m, 3H) ppm.
118	5-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,46 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,24 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 6,32 (br. s, 1H), 5,88 (br. s, 1H), 5,04 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 11,1, 8,1 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,80-2,70 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,80-0,74 (m, 3H) ppm.
119	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metilpiridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 487,153, găsit 488,13 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,54 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,89 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,0, 7,8 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,68 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 0,78 (td, J = 4,9, 2,4 Hz, 3H) ppm.

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
120	2-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,1 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,37 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,05 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,03 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,78-2,70 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 3H) ppm.
121	6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 474,1326, găsit 475,17 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,3 minute	^{1}HNMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,22 (br s, 1H), 8,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 16,9, 8,7 Hz, 1H), 5,85 (br s, 1H), 5,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,0, 8,7 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 2,77-2,69 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,78 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm.

Următorul compus a fost făcut utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 23, cu excepţia că 4-amino-5-fluoropiridin-2 carboxilat de etil a fost utilizat ca partener de cuplare în formarea amidei în etapa 8 în loc de 6-aminopiridin-2-carboxilat de metil şi în etapa 9, produsul a fost purificat suplimentar prin MDAP (XBridge C18, 19 × 150 mm, 5 µm) utilizând acetonitril şi apă conţinând 0,1% hidroxid de amoniu (30-80% în 10 minute) înainte de criodesicare:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
122	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 491,128, găsit 492,1 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,57 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,10 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 10,8, 8,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 3H) ppm.

Următorul compus a fost făcut utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 23, cu excepţia că etapa 9 a fost omisă şi 5-amino-2-fluorobenzamidă a fost utilizată ca partener de cuplare în etapa 8:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
123	(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 490,1327, găsit 491,43 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,5 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,55 (s, 1H), 8,16 (qd, J = 4,5, 3,0 Hz, 1H), 7,89 (q, J = 3,2 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,88 (td, J = 9,2, 7,6 Hz, 1H), 6,77-6,69 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,00 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 10,9, 8,1 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,7 Hz,
			3H), 2,77-2,70 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,79-0,76 (m, 3H) ppm.

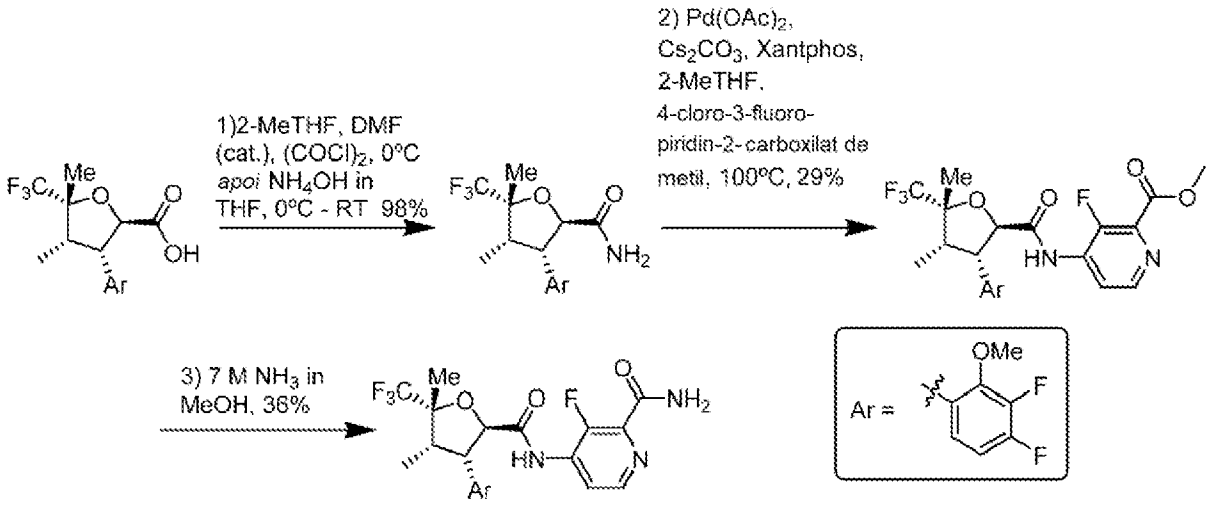
Următorul compus a fost făcut utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 23, cu excepţia că 5-deuterio-4-aminopiridin-2-carboxilat de metil a fost utilizat în loc de 6-aminopiridin-2-

carboxilat de metil în Etapa 8. Purificarea a fost efectuată prin cromatografie cu fază normală (Biotage Isolera, cartuş flash 12 g, SiliaSep 25 µm Silicycle) utilizând heptan-acetat de etil (0 până la 100%).

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
124	5-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 474,1437, găsit 475,15 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,51 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,73 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 5,63 (br s, 1H), 5,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,79-2,71 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 3H) ppm.

Exemplul 24

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă (126)



126

Etapa 1:

La o soluţie răcită cu gheaţă de acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (99 mg, 0,2571 mmol) (vezi Exemplul 23, etapa 7) în 2-metiltetrahidrofuran (1 mL) a fost adăugată DMF (1,8880 mg, 2 µL, 0,0258 mmol) urmată de adăugarea cu grijă de clorură de oxalil (58,200 mg, 40 µL, 0,4585 mmol). Amestecul de reacţie a fost încălzit la temperatura camerei şi agitat 1 oră. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* şi reziduul a fost dizolvat în 2-metiltetrahidrofuran (0,4 mL). La acestea, a fost adăugat hidroxid de amoniu (28% g/g) (360,00 mg, 0,4 mL de 28 %m/v, 10,272 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei pentru 1,5 ore. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (10 mL) şi partiţionat cu acetat de etil (15 mL). Straturile au fost separate şi faza organică a fost spălată cu saramură (10 mL), uscată (sulfat de sodiu), filtrată şi concentrată sub presiune redusă pentru a da (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă (105 mg, 98%) ca ulei galben pal. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,93 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,69-2,62 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 0,67 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 3H) ppm.

Etapa 2:

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carboxamidă (100 mg, 0,2354 mmol), 4-cloro-3-fluoro-piridin-2-carboxi-lat de metil (144 mg, 0,2583 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,0490 mmol), carbonat de cesiu (153 mg, 0,4696 mmol) şi Xantphos (55 mg, 0,0951 mmol) au fost suspendate în 2-MeTHF (2 mL) şi încălzite la 100 °C timp de 16 ore. Reacţia a fost diluată cu acetat de etil (5 mL) şi spălată cu apă (5 mL), urmată de saramură (5 mL). Stratul organic a fost uscat (sulfat de sodiu), filtrat şi concentrat *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (Biotage Isolera, cartuş flash 12 g SiliaSep 25 µm Silicycle, încărcat din DCM, 0 până la 100% acetat de etil în heptan)

pentru a da 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]ami-no]-3-fluoro-piridin-2-carboxilat de metil (42 mg, 29%) ca ulei galben pal. ESI-MS *m/z* calc. 506,1276, găsit 507,5 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

Un amestec de 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxilat de metil (37 mg, 0,0599 mmol) şi amoniac (7 M în metanol) (1 mL de 7 M, 7,0000 mmol) în metanol (0,5 mL) a fost agitat timp de 1 oră şi apoi concentrat *în vid*. Purificarea prin MDAP (XBridge C18, 19 × 150 mm, 5 µm) utilizând acetonitril şi apă conţinând hidroxid de amoniu 0,1% (30-80% în 10 minute) pentru a da 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]-amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă **(126,** 5,9 mg, 20%) ca solid alb. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,09 (br s, 1H), 8,46 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 5,53 (br s, 1H), 5,04 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,3, 7,7 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,79-2,71 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80-0,78 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 491,128, găsit 492,13 $(M+1)^+$.

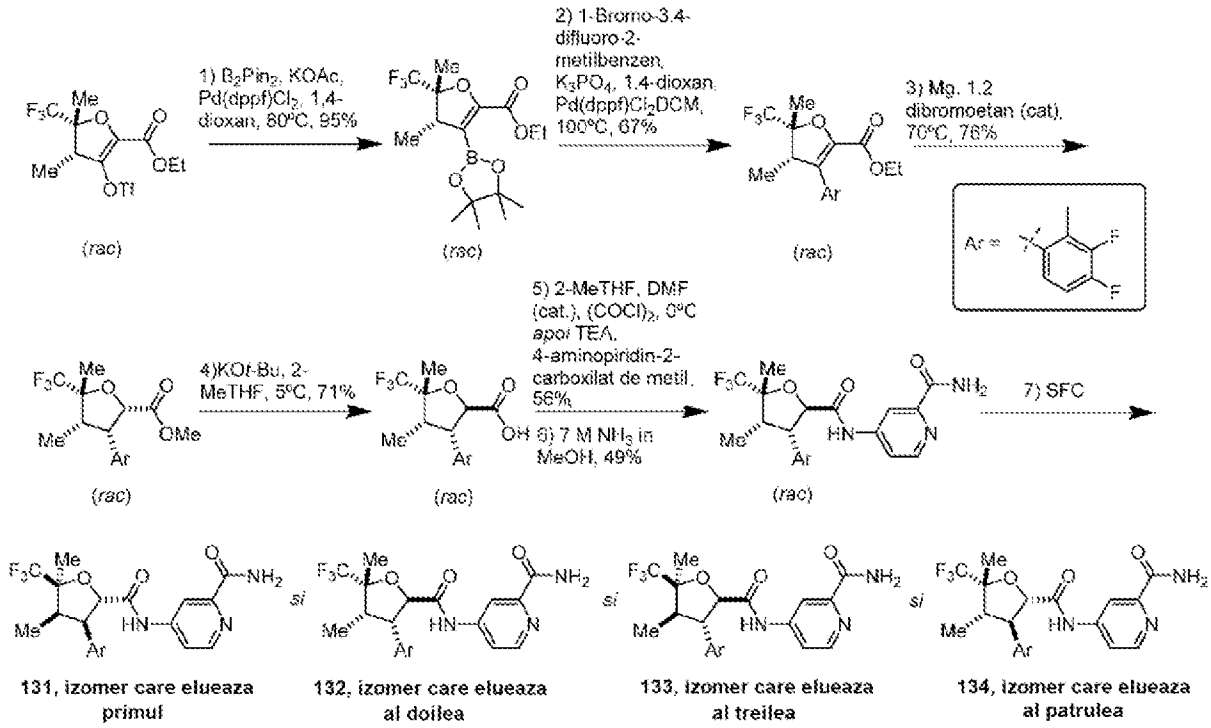
Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 24, cu excepţia că diferiţi parteneri de cuplare au fost utilizaţi în cuplarea amidei din etapa 2 şi, pentru compuşii **128** şi **127,** purificarea în etapa 3 a fost efectuată prin cromatografie cu fază inversă (Biotage Isolera, cartuş flash de 12 g, SiliaSepC18 Monomeric 25 µm Silicycle) utilizând un gradient de acetonitril conţinând 0,1% hidroxid de amoniu şi apă conţinând 0,1% hidroxid de amoniu înainte de criodesicare:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
128	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metilpiridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 487,153, găsit 488,12 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,58 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,75 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,50 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,69 (s, 3H), 0,80-0,78 (m, 3H) ppm.
127	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 491,128, găsit 492,41 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,66 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,77 (br s, 1H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 5,56 (br s, 1H), 5,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,79-2,71 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 3H) ppm.
128	4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metilpiridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 487,153, găsit 488,17 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,42 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,88 (br s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,93 (br s, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 16,7, 8,9 Hz, 1H), 5,54 (br s, 1H), 5,06 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,0, 7,8 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 0,80 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 3H) ppm.
129	3-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 474,1437, găsit 475,21 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,48 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,77 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 11,0, 8,2 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,7

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
			Hz, 3H), 2,79-2,70 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 3H) ppm.
130	6-deuterio-4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2- carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 474,1437, găsit 475,19 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,5 minute	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,67 (br s, 1H), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 5,59 (br s, 1H), 5,01 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,78-2,71 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80-0,77 (m, 3H) ppm.

Exemplul 25

***rel*-(2S,3R,4R, 5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (131),**
***rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (132),**
***rel*-(2*R*,3*S*,4*R*, 5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (133) şi**
***rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (134)**



Etapa 1:

Într-un balon cu 3 gâturi de 1 litru prevăzut cu un termometru şi condensator cu aer se adaugă rac-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-3-(((trifluorometil)sulfonil)-oxi)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (42 g, 108,7 mmol) şi 1,4-dioxan (500 mL). Amestecul a fost agitat şi degazat şi suflat cu azot. KOAc (32 g, 326,1 mmol) a fost adăugat urmată de bis(pinacolato)diboron (32 g, 126,0 mmol). Amestecul de reacţie a fost evacuat şi reumplut cu azot (x3). $Pd(dppf)Cl_2$ (4 g, 5,467 mmol) a fost adăugat la acest amestec de reacţie care a fost încălzit la 60 °C mai întâi, apoi când este stabil, temperatura a fost crescută la 80 °C (pentru a evita reacţia exotermă). Reacţia a fost lăsată să se desfăşoare cu agitare la 80 °C sub azot pentru 20 ore. Amestecul de reacţie a fost apoi răcit la temperatura ambiantă şi diluat cu acetat de etil (300 mL) şi

apă (100 mL). Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celite, spălat de câteva ori cu acetat de etil până când nu a mai ieşit mult produs (5 × 100 ml). Filtratul este apoi separat, şi stratul apos a fost extras cu acetat de etil de două ori (100 mL). Straturile organice combinate au fost uscate şi filtrate utilizând hârtie de filtru separator de faze hidrofobă Whatman 1PS. Filtratele au fost concentrate *în vid* pentru a da 47 g dintr-un ulei maro. Produsul brut (47 g) a fost absorbit pe pământ de diatomee (Telos nm) şi trecut printr-un strat de Florisil (silicat de magneziu), spălat cu 100% heptan până când nu a mai ieşit mult produs (4 fracţiuni în total). Filtratele au fost combinate şi concentrate *în vid* pentru a da *rac*-(4*S*,5*R*)-4,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-furan-2-carboxilat de etil (47 g, 95%) ca ulei galben gros vâscos. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,33 - 4,23 (m, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 1H), 1,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H), 1,28 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 364,1669, găsit 365,3 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

La o soluţie de *rac*-(4*S*,5*R*)-4,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboro-lan-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (3 g, 7,414 mmol), 1-bromo-3,4-difluoro-2-metil-benzen (1,4 g, 6,763 mmol) şi $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (350 mg, 0,4286 mmol) în 1,4-dioxan (60 mL), a fost adăugată o soluţie apoasă de K_3PO_4 (8 mL de 2 M, 16,00 mmol). Amestecul a fost degazat şi plasat sub o atmosferă de azot. Reacţia a fost agitată la 100 °C timp de 2 ore. Amestecul a fost partiţionat între apă şi acetat de etil. Stratul apos a fost extras de 3 ori cu acetat de etil. Organicele au fost combinate, uscate şi filtrate utilizând hârtie de filtru separator de faze hidrofobă Whatman 1PS. Filtratele au fost concentrate *în vid* pentru a da un ulei maro. Purificare prin flash cromatografie (RF combiflash companion, coloană de 24 g pre-ambalată cu silice Gold, 0 până la 100% EtOAc în heptan a dat rac-(4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (2,21 g, 67%) ca ulei galben pal. ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,10 (dt, J = 10,3, 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 2H), 3,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,19 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 1,70 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,09 (dq, J = 7,5, 2,4 Hz, 3H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 364,10977, găsit 365,2 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

O eprubetă pentru presiune a fost încărcată cu pulbere de magneziu (200 mg, 8,229 mmol) şi purjată cu azot. În vasul de reacţie a fost adăugată o soluţie de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (2,02 g, 5,545 mmol) în MeOH (30 mL). Amestecul a fost degazat şi plasat sub o atmosferă de azot. Au fost adăugate câteva picături de 1,2-dibromoetan (5 µL, 0,05802 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat viguros şi încălzit la 70 °C pentru 6 ore.

Încă 3 porţii consecutive de pulbere de magneziu (200 mg, 8,229 mmol) au fost adăugate, urmate de o picătură de 1,2-dibromoetan (5 µL, 0,05802 mmol). Amestecul a fost agitat peste noapte la 70 °C pentru 88 ore. Amestecul de reacţie a fost răcit la 0 °C înainte de deschiderea vasului de presiune. Amestecul răcit se adaugă în picătură într-un pahar răcit conţinând HCl 1M. Reacţia a fost agitată la 0 °C timp de 30 minute până când tot Mg solid s-a dizolvat. Amestecul a fost concentrat *în vid* pentru a îndepărta MeOH. Soluţia apoasă rămasă a fost extrasă cu acetat de etil (x3). Extractele organice combinate au fost uscate şi filtrate utilizând o hârtie de filtru separator de faze hidrofobă Whatman 1PS. Filtratele au fost concentrate *în vid pentru a da* rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (1,487 g, 76%) ca diastereomer major ca ulei incolor. ESI-MS *m/z* calc. 352,10977, găsit 353,0 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

La o soluţie răcită de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (1,487 g, 4,221 mmol) în 2-Me-THF (20 mL) a fost adăugat terţ-butoxid de potasiu (1,4 g, 12,48 mmol) (temperatura internă a crescut la ~5 °C) şi reacţia a fost agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Culoarea amestecului de reacţie a devenit galbenă la adăugarea de t-butoxid de potasiu. Reacţia a fost diluată cu acetat de etil şi NaOH 1N. Stratul apos a fost separat. Organicele au fost spălate cu 1M NaOH (x2). Straturile organice combinate au fost uscate şi filtrate utilizând o hârtie de filtru separator de faze hidrofobă Whatman 1PS. Filtratele au fost concentrate *în vid* pentru a da acid *rac*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (1,01 g, 71%) ca diastereomer major ca ulei incolor. ESI-MS *m/z* calc. 338,09415, găsit 337,0 $(M-1)^-$.

Etapa 5:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (200 mg, 0,591 mmol) şi DMF (2 µL, 0,026 mmol) în 2-metil-tetrahidrofuran (4,8 mL) agitată la 0 °C sub azot a fost adăugată clorură de oxalil (154,2 mg, 106,0 µL, 1,215 mmol). Amestecul a fost încălzit la temperatura camerei în 30 minute. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* şi reziduul a fost dizolvat în 2-metil-tetrahidrofuran (4,8 mL). Această soluţie a fost

adăugată la o soluţie răcită cu gheaţă de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (110,7 mg, 0,728 mmol) şi TEA (278,6 mg, 383,7 µL, 2,753 mmol) în 2-metil-tetrahidrofuran (4,8 mL). Amestecul rezultat a fost agitat şi încălzit la temperatura ambiantă în 18 ore. Amestecul de reacţie a fost stins cu apă (5 mL) şi straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu EtOAc (2 × 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate şi filtrate utilizând o hârtie de filtru separator de faze hidrofobă Whatman 1PS. Filtratele au fost concentrate *în vid* pentru a da un ulei. Purificarea prin flash cromatografie (RF combiflash companion, coloană cu 4 g silice pre-ambalată, 0-50% EtOAc:EtOH (3:1) conţinând 2% NH_4OH în heptan) a dat *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (235 mg, 59%) ca diastereomer major. ESI-MS *m/z* calc. 472,14215, găsit 473,3 $(M+1)^+$; 471,3 $(M-1)^-$.

Etapa 6:

rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (235 mg, 0,4975 mmol) a fost preluat într-o soluţie de amoniac (1 mL de 7 M, 7,000 mmol) în metanol (10 mL) şi agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (221,4 mg, 49%) ca diastereomer major ca ulei galben. ESI-MS *m/z* calc. 457,1425, găsit 458,4 $(M+1)^+$; 456,4 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (221,4 mg, 49%) a fost purificat prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak IG, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments urmată de HPLC-MS cu fază inversă utilizând o coloană Xbridge C18 OBD (150 × 19 mm, 5 mm dimensiunea particulei) de la Waters (utilizând eluare în gradient în 16,0 minute; fază mobilă A = H_2O (0,1% hidroxid de amoniu), fază mobilă B = CH_3CN. Debit = 19 mL/min; volum al injecţiei = <2000µL, temperatura coloanei = 25 °C) pentru a da:

Izomerul care eluează primul (rt = 3,93 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]ami-no]piridin-2-carboxamidă **(131,** 4,1 mg, 14%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 2,85 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,64 (s, 3H), 0,71 - 0,66 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 457,1425, găsit 458,2 $(M+1)^+$; 456,2 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al doilea (rt = 4,33 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]ami-no]piridin-2-carboxamidă **(132,** 3,6 mg, 13%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26 (q, J = 9,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 2,85 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,63 (s, 3H), 0,73 - 0,62 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 457,1425, găsit 458,2 $(M+1)^+$; 456,2 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al treilea (rt = 5,05 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]ami-no]piridin-2-carboxamidă **(133,** 2,4 mg, 8%). ESI-MS *m/z* calc. 457,1425, găsit 458,2 $(M+1)^+$; 456,2 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al patrulea (rt = 6,87 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]-amino]piridin-2-carboxamidă **(134,** 2,2 mg, 8%). ESI-MS *m/z* calc. 457,1425, găsit 458,2 $(M+1)^+$; 456,2 $(M-1)^-$.

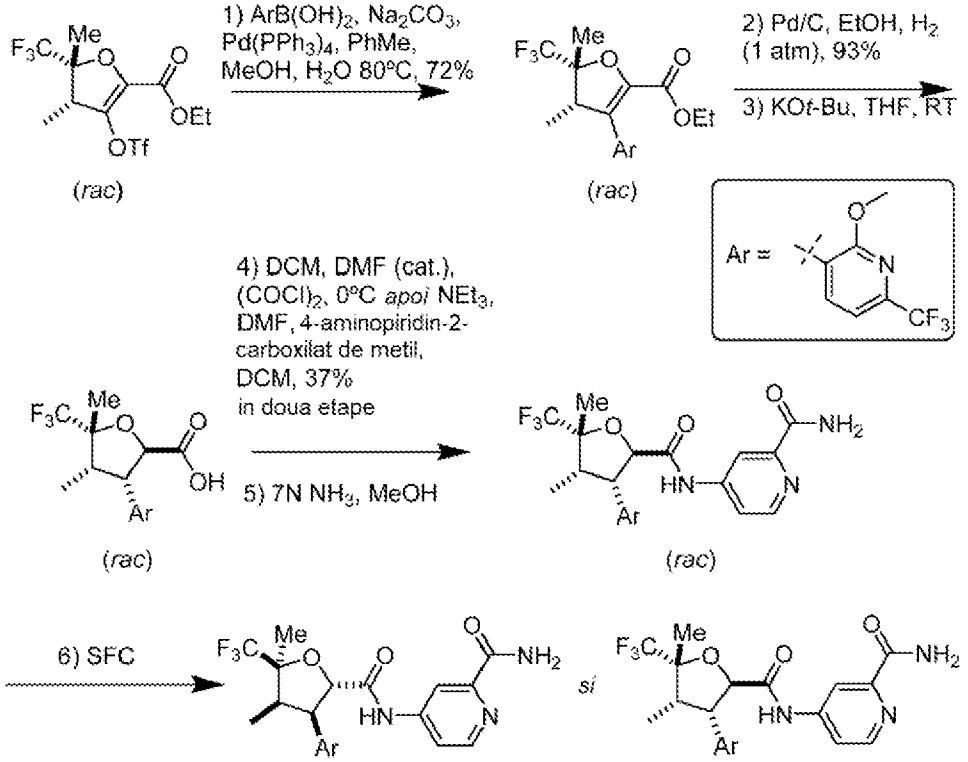
Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând metoda descrisă în Exemplul 25, cu excepţia că condiţiile utilizate pentru cuplarea Suzuki din etapa 2 au fost similare celor utilizate în Exemplul 11 etapa 3 începând cu 1-bromo-4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-benzen. Reducerea din etapa 3 a fost efectuată cu $Pd(OH)_2$ utilizând o presiune atmosferică de hidrogen în condiţii similare celor descrise în Exemplul 11 etapa 4. În etapa 7, purificarea a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralart Amylose-SA, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 20 mm de la YMC Co., Ltd pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
135	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil] amino]piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 505,14362, găsit 506,3 $(M+1)^+$; 504,3 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,28 minute	

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
	(Izomerul care elueaza primul prin SFC pe coloană Chiralart Amylose-SA , rt = 3,36 min)		
136	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil] amino]piridin-2-carboxamidă (Izomerul care elueaza al doilea prin SFC pe coloană Chiralart Amylose-SA , rt = 4,40 min)	ESI-MS *m/z* calc. 505,14362, găsit 506,3 $(M+1)^+$; 504,3 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 3,28 minute	

Exemplul 26

***rel*-(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (137) şi *rel*-(2*R*,3S,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (138)**



Etapa 1:

Un amestec de *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-3-(((trifluorometil)sul-fonil)oxi)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (3,48 g, 9,00 mmol), acid [2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]boric (1,977 g, 8,95 mmol), Na_2CO_3 (1,9 g, 17,93 mmol) şi $Pd(PPh_3)_4$ (520 mg, 0,45 mmol) în PhMe (50 mL), MeOH (5 mL) şi apă (5 mL) a fost degazat înainte de a fi încălzit la 80 °C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă şi diluat cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat şi concentrat *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (40 g SiO_2, 0 până la 30% EtOAc în benzină) a dat *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluoro-metil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofiiran-2-carboxilat de etil (2,67 g, 72%) ca ulei incolor. ESI-MS *m/z* calc. 413,10617, găsit 414,6 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

EtOH (50 mL) a fost adăugat la *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)-piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (2,16 g, 5,226 mmol) şi Pd/C (umed, Degussa, 5,2 g, 4,89 mmol). Amestecul a fost degazat şi agitat sub un balon de hidrogen timp de 16 ore înainte de a fi filtrat prin celite, spălat cu metanol. Filtratul a fost concentrat *în vid.* Pd/C (umed, Degussa, 5,2 g, 4,89 mmol) a fost adăugat la reziduu şi amestecul a fost resuspendat în EtOH (50 mL). Amestecul a fost degazat şi agitat sub un balon de hidrogen timp de 16 ore înainte de a fi filtrat prin celite, spălând cu metanol. Filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a da un amestec de diastereomeri incluzând *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluo-rometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (2,01 g, 93%) ca un solid alburiu. ESI-MS *m/z* calc. 415,12183, găsit 416,7 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

La o soluţie de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil obţinut de la Etapa 2 (2,01 g, 4,84 mmol) în THF (32 mL) a fost adăugat terţ-butoxid de potasiu (1,63 g, 14,53 mmol). Reacţia a fost agitată 3 zile, apoi diluată cu EtOAc şi stinsă cu HCl 1M. Stratul apos a fost extras cu EtOAc, şi straturile organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da un amestec de diastereomeri incluzând acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (2,09 g), care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 4:

La o soluţie de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic obţinut de la Etapa 3 (500 mg, 1,29 mmol) în DCM (11 mL) agitată la 0 °C a fost adăugată DMF (10 µL, 0,13 mmol) şi clorură de oxalil (340 µL, 3,90 mmol). Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* şi reziduul a fost dizolvat în DCM (8 mL) şi adăugat în picătură la o soluţie de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (300 mg, 1,97 mmol) şi Et_3N (1000 µL, 7,18 mmol) în DCM (4 mL) agitată la 0 °C. A fost adăugată DMAP (15 mg, 0,1228 mmol) şi reacţia a fost agitată la această temperatură 10 minute înainte de a fi încălzită la temperatura ambiantă. După agitare peste noapte, amestecul de reacţie a fost diluat în DCM şi spălat cu HCl 1M soluţie. Stratul organic a fost uscat ($MgSO_4$), filtrat şi concentrat *în vid,* direct pe silica gel. Purificarea prin flash cromatografie (40 g SiO2, 0 până la 100% EtOAc în benzină) a dat un amestec de diastereomeri incluzând *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (252 mg, 37%). ESI-MS *m/z* calc. 521,13855, găsit 522,6 $(M+1)^+$; 520,7 $(M-1)^-$.

Etapa 5:

rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil obţinut de la Etapa 4 (252 mg, 0,4833 mmol) a fost dizolvat în amoniac metanolic (15 mL de 7 M, 105,0 mmol) şi agitat timp de 16 ore. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* pentru a da un amestec de diastereomeri incluzând *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (250 mg).

Etapa 6:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă obţinută din Etapa 5 (250 mg, 0,4937 mmol) a fost separată prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R)-Whelk-O1, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 21,2 mm de la Regis Technologies pentru a da:

Izomeri care eluează primii (rt = 1,04 min şi 1,10 min): un amestec de doi stereoizomeri de 4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluo-rometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă, care nu a fost purificată în continuare.

Izomer care eluează al doilea (rt = 1,28 min şi 1,34 min): un amestec de doi stereoizomeri de 4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluo-rometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă. Etape de sepa-rare în continuare sunt listate mai jos.

Izomerul care eluează al treilea (rt = 1,52 min): un stereoizomer de 4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă, care nu a fost caracterizat mai departe.

Izomerul care eluează al patrulea (rt = 1,93 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă **(138,** 26,4 mg, 10%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,93 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 0,76 - 0,66 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 506,1389, găsit 507,6 $(M+1)^+$; 505,7 $(M-1)^-$.

Vârful care elueaz al doilea a fost în continuare separat prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak AS-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments pentru a da:

Izomerul care elueaz primul (rt = 3,01 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)- 4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă **(137,** 18,4 mg, 7%). ESI-MS *m/z* calc. 506,1389, găsit 507,5 $(M+1)^+$; 505,5 $(M-1)^-$.

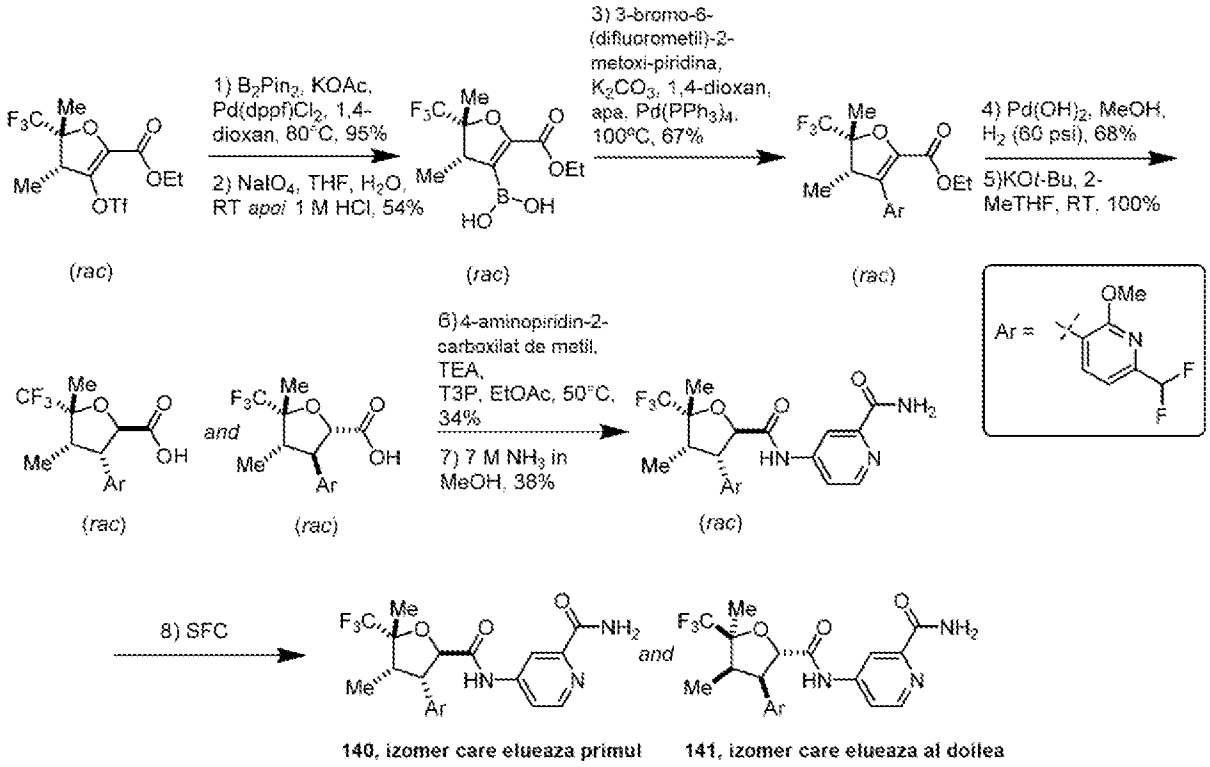
Izomerul care elueaz al doilea (rt = 4,09 min): un stereoizomer de 4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă, care nu a fost caracterizat mai departe.

Următorul compus a fost făcut utilizând metoda descrisă mai sus, cu excepţia că au fost similare condiţiile utilizate pentru cuplarea Suzuki din etapa 1 celor utilizate în Exemplul 13 etapa 4 începând cu 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridină. Reducerea din etapa 2 a fost efectuată utilizând 5 atm de hidrogen. Separarea SFC chirală în etapa 6 nu a fost efectuată şi produsul a fost izolat ca pereche de enantiomeri:

Comp nr.	**Nume al Compusului**	**LC/MS**	**RMN (deplasări în ppm)**
139	*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă	ESI-MS *m/z* calc. 506,1389, găsit 507,1 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,327 minute	^{1}H RMN (301 MHz, Cloroform-d) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 5,5, 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 5,24 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,8, 8,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 0,80 (d, J = 5,5 Hz, 3H) ppm.

Exemplul 27

***rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (140) şi *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (141)**



Etapa 1: Într-un balon cu 3 gâturi de 1 litru prevăzut cu un termometru şi condensator cu aer se adaugă *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-3-(((trifluoro-metil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (42 g, 108,7 mmol) şi 1,4-dioxan (500 mL). Amestecul a fost agitat şi degazat şi suflat cu azot. KOAc (32 g, 326,1 mmol) a fost adăugat urmată de bis(pinacolato)diboron (32 g, 126,0 mmol). Amestecul de reacţie a fost evacuat şi reumplut cu azot (x3). $Pd(dppf)Cl_2$ (4 g, 5,467 mmol) a fost adăugat la acest amestec de reacţie care a fost încălzit la 60 °C mai întâi, apoi când este stabil, temperatura a fost crescut la 80 °C (pentru a evita reacţia exotermă). Reacţia a fost lăsată să se desfăşoare cu agitare la 80 °C sub azot pentru 20 ore. Amestecul de reacţie a fost apoi răcit la temperatura ambiantă şi diluat cu acetat de etil (300 mL) şi apă (100 mL). Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celite, spălat de câteva ori cu acetat de etil până când nu a mai ieşit mult produs (5 × 100 ml). Filtratul este apoi separat, şi stratul apos a fost extras cu acetat de etil de două ori (100 mL). Straturile organice combinate au fost uscate şi filtrate utilizând hârtie de filtru separator de faze hidrofobă Whatman 1PS. Filtratele au fost concentrate *în vid* pentru a da 47 g dintr-un ulei maro. Produsul brut (47 g) a fost absorbit pe pământ de diatomee (Telos nm) şi trecut printr-un strat de Florisil (silicat de magneziu), spălat cu heptan 100% până când nu a mai ieşit mult produs (4 fracţiuni în total). Filtratele au fost combinate şi concentrate *în vid* pentru a da *rac*-(4*S*,5*R*)-4,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (47 g, 95%) ca ulei galben gros vâscos. ^1H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,33 - 4,23 (m, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 1H), 1,55 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H), 1,28 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 364,1669, găsit 365,3 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

rac-(4S,5R)-4,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluo-rometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (47 g) a fost dizolvat într-un amestec 1:2 de apă (50 mL) şi THF (100 mL). Periodat de sodiu (50 g, 233,8 mmol) a fost adăugat şi reacţia a fost agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost răcit cu o baie de gheaţă. HCl 1M (60 mL) a fost adăugat şi amestecul de reacţie a fost agitat 60 minute (a precipitat un solid alb). Amestecul a fost diluat cu apă (50 mL) şi acetat de etil (100 mL). Un solid alb a fost filtrat şi spălat cu acetat de etil. Filtratul a fost spălat cu tiosulfat de sodiu (agitat viguros la fiecare spălare pentru a îndepărta urmele de iod) (3 × 50 ml) urmat de o soluţie de saramură. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate şi concentrate sub vid (menţinând baia de apă la temperatura camerei). A fost obţinut un solid cremă (23 g) şi s-a triturat cu heptan rece pentru a da acid *rac*-((4*S*,5*R*)-2-(etoxi-carbonil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-

dihidrofuran-3-il)boric (16,66 g, 54%) ca solid alb. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 6,84 (s, 2H), 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,18 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (dq, J = 7,2, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 282,08865, găsit 281,2 $(M-1)^-$.

Etapa 3:

La o soluţie de acid *rac*-((4*S*,5*R*)-2-(etoxicarbonil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-3-il)boric (902 mg, 3,79 mmol) şi $Pd(PPh_3)_4$ (82 mg, 0,071 mmol) în dioxan (20 mL) a fost adăugată o soluţie apoasă de K_2CO_3 (3,5 mL de 2 M, 7,000 mmol). Reacţia a fost iniţial agitată la 100 °C timp de 2 ore, apoi la 115 °C timp de 3 ore. Încă 30 mg de $Pd(PPh_3)_4$ au fost adăugate şi amestecul a fost agitat încă 30 minute la reflux. Amestecul a fost partiţionat între apă şi acetat de etil. Stratul apos a fost spălat de două ori mai mult cu acetat de etil. Fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$) şi concentrate *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0 până la 25% EtOAc în heptan) a dat *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(6-(difluorometil)-2-metoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (1,05 g, 75%) ca ulei incolor. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,63 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (dq, J = 7,3, 2,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 395,1156, găsit 396,3 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

O soluţie de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(6-(difluorometil)-2-metoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofuran-2-carboxilat de etil (250 mg, 0,632 mmol) în MeOH (50 mL) a fost adăugat la $Pd(OH)_2$ (475 mg de 20 %g/g, 0,67 mmol) sub azot într-un balon Parr. Balonul a fost conectat la agitatorul Parr şi pus sub o atmosferă de hidrogen (60 psi, 4 bar). Reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacţie a fost filtrat cu grijă printr-un strat de celite. Filtratele colectate au fost concentrate *în vid* pentru a da un amestec de ~1:1 de diastereomeri de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidro-furan-2-carboxilat de etil (170 mg, 68%). ESI-MS *m/z* calc. 397,13126, găsit 398,2 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

La o soluţie de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de etil (160 mg, 0,4027 mmol) în 2-MeTHF (6 mL) a fost adăugat KOt-Bu (95 mg, 0,8466 mmol) şi reacţia a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 30 minute. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea unei soluţii de HCl 2M. Acetat de etil a fost adăugat. Stratul organic separat a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat şi concentrat *în vid* pentru a da acid *rac*-(4*S*,5*R*)-3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (150 mg, 100%) ca ulei incolor, unul dintre diastereoizomeri fiind componentul major . ESI-MS *m/z* calc. 369,09995, găsit 368,1 $(M-1)^-$.

Etapa 6:

La o soluţie de acid r*ac*-(4*S*,5*R*)-3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (150 mg, 0,4062 mmol) şi 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (79 mg, 0,5192 mmol) în acetat de etil (3 mL) a fost adăugată TEA (170 µL, 1,220 mmol) şi T3P (325 µL de 50 %g/g, 0,5460 mmol). Reacţia a fost agitată la 50 °C timp de 3 ore. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă şi acetat de etil. Stratul apos a fost extras suplimentar cu acetat de etil. Organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid*. Purificare prin flash cromatografie (SiO_2, 75% EtOAc în heptan) a dat principalul diastereoizomer *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (70 mg, 34%) ca ulei incolor. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,63 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 55,6 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,1, 7,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,92 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 0,77 (dt, J = 7,5, 2,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 503,14795, găsit 504,4 $(M+1)^+$; 502,3 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (70 mg, 0,1390 mmol) a fost dizolvat în amoniac metanolic (3 mL de 7 M, 21,00 mmol) şi agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxa-midă (26 mg, 38%). ESI-MS *m/z* calc. 488,1483, găsit 489,3 $(M+1)^+$; 487,3 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (26 mg, 0,053 mmol) a fost

separată prin SFC chirală utilizând o coloană Lux i-Cellulose-5, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 10 mm de la Fenomenex, Inc. pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments pentru a da:

Izomerul care eluează primul (rt = 4,12 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă **(140,** 8,2 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 55,5 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,95 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 0,79 (dd, J = 7,7, 2,6 Hz, 3H) ppm; protoni amidă NH şi NH_2 nu au fost observaţi. ESI-MS *m/z* calc. 488,1483, găsit 489,4 $(M+1)^+$; 487,3 $(M-1)^-$.

Izomerul care eluează al doilea (rt = 4,71 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă **(141,** 10,1 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 55,5 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,96 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 0,80 (dq, J = 7,4, 2,3 Hz, 3H) ppm; protoni amidă NH şi NH_2 nu au fost observaţi. ESI-MS *m/z* calc. 488,1483, găsit 489,3 $(M+1)^+$; 487,3 $(M-1)^-$.

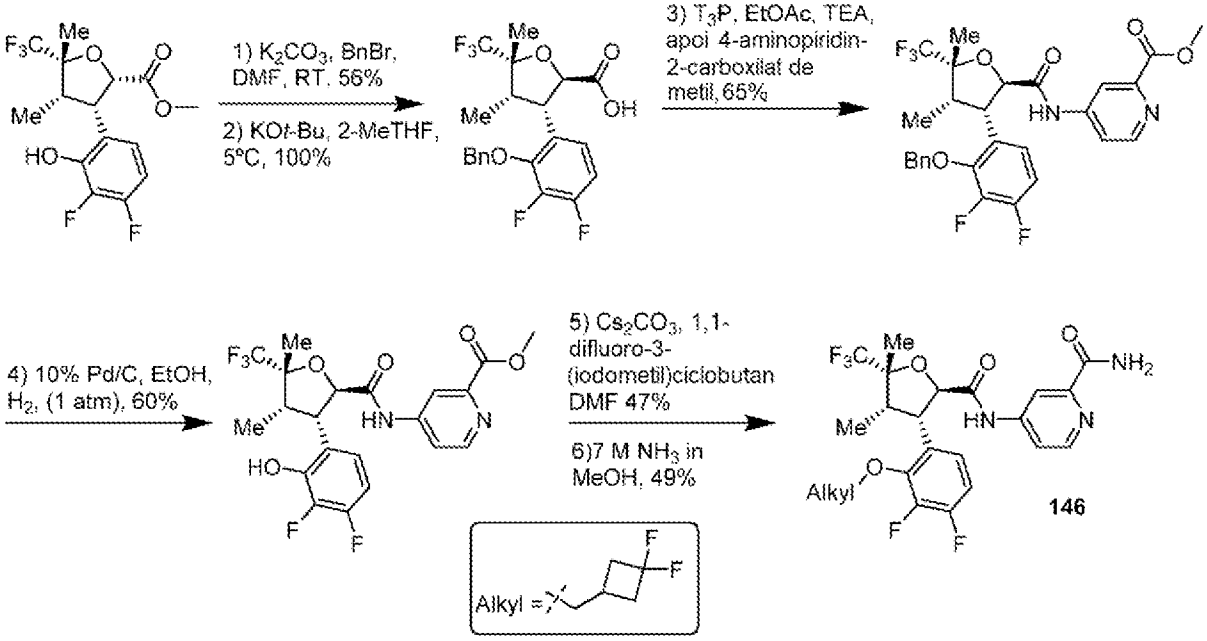
Următorii compuşi au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 27, cu excepţia că 2-bromo-3-metoxipiridină a fost utilizată în loc de 3-bromo-6-(difluorometil)-2-metoxi-piridină în etapa 3 şi condiţiile utilizate pentru reducerea din etapa 4 au fost similare celor utilizate în etapa 2 din Exemplul 1. În etapa 8, purificarea a fost efectuată prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak IC pentru **142** şi **143** şi utilizând o coloană Chiralcel OD-H pentru **144** şi **145,** dimen-siunea particulei 5µm, 25 cm × 20 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
142	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (vârf care eluează primul prin SFC pe coloană Chiralpak IC, rt = 1,84 min)	ESI-MS *m/z* calc. 438,1515, găsit 440,3 $(M+1)^+$; 437,2 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 2,84 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,01
142			(p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 0,73 (dq, J = 7,6, 2,4 Hz, 3H) ppm.
143	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (vârf care eluează al doilea prin SFC pe Coloană Chiralpak IC, rt = 2,20 min)	ESI-MS *m/z* calc. 438,1515, găsit 440,1 $(M+1)^+$; 437,2 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 2,84 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d4) δ 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 10,4, 7,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,01 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,73 (dq, J = 7,5, 2,3 Hz, 3H) ppm.
	rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (vârf care eluează primul prin SFC pe Chiralcel OD-H coloană, rt = 4,26 min)	ESI-MS *m/z* calc. 452,16714, găsit 453,2 $(M+1)^+$; 451,3 $(M-1)^-$; Timp de retenţie: 2,64 minute	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,68 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 7,98 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,07 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 2,86 (p, J =
144			7,9 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 0,94 - 0,74 (m, 3H) ppm.
145	*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-	ESI-MS *m/z* calc. 452,16714, găsit 453,3 $(M+1)^+$; 451,3	^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,62 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,04

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
	carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (vârf care eluează al doilea prin SFC pe Chiralcel OD-H coloană, rt = 5,04 min)	(M-1)⁻; Timp de retenţie: 2,64 minute	(dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,79 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 0,75 (dt, J = 7,3, 2,4 Hz, 3H) ppm.

Exemplul 28

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (146)



Etapa 1:

La un amestec agitat de (2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (13,5 g, 38,107 mmol) şi carbonat de potasiu (6,85 g, 49,564 mmol) în N,N-dimetilformamidă (50 mL) la temperatura camerei, a fost adăugată bromură de benzil (9,7784 g, 6,8 mL, 57,172 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. O altă porţie de bromură de benzil (3,3074 g, 2,3 mL, 19,338 mmol) a fost adăugată şi agitarea a continuat 6 ore. O altă porţie de carbonat de potasiu (2,6 g, 18,812 mmol) şi bromură de benzil (3,3074 g, 2,3 mL, 19,338 mmol) a fost adăugată şi amestecul de reacţie a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (100 mL) şi extras cu dietil eter (3 × 100 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (50 mL), uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0 până la 50% EtOAc în heptan) a dat un amestec 2:3 de metil şi (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-benziloxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de benzil (12,2 g) ca ulei galben, care a fost utilizat fără purificare suplimentară în etapa următoare.

Etapa 2:

La un amestec agitat de 2:3 metil şi (2S,3S,4S,5R)-3-(2-benziloxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de benzil (1,5 g, 1,3007 mmol) în 2-metil tetrahidrofuran (5 mL), a fost adăugat terţ-butoxid de potasiu (438 mg, 3,9033 mmol) la 0 °C sub argon. Amestecul de reacţie a fost agitat la 0 °C timp de 15 min apoi la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacţie a fost diluat cu dietil eter (20 mL) şi acidulat cu acid clorhidric apos (soluţie 2 M). Faza apoasă a fost extrasă cu dietil eter (20 mL) şi extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid*. Purificarea prin cromatografie cu fază inversă (cartuş flash Biotage Isolera, 120 g, SiliaSep C18 Monomeric 25 µm Silicycle) utilizând acetonitril conţinând 0,1% hidroxid de amoniu

şi apă conţinând 0,1% hidroxid de amoniu (0: 100 până la 100:0) a dat acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-benziloxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carboxilic (760 mg) ca solid alb. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7,37-7,33 (m, 5H), 6,99-6,87 (m, 2H), 5,23 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 11,0, 7,8 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 15,3, 7,6 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 0,66 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 3H) ppm; alcool OH not observat. ESI-MS m/z calc. 430,1204, găsit 429,04 $(M-1)^-$.

Etapa 3:

La o soluţie de acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-benziloxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (3,3 g, 5,378 mmol) în acetat de etil (20 mL) a fost adăugat 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (1,22 g, 8,018 mmol), TEA (2,24 mL, 16,07 mmol) şi T3P (6,4 mL, 21,52 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă 4 ore. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între acetat de etil (30ml) şi apă (60ml). Stratul organic a fost separat şi spălat cu apă (1 × 50 ml) şi saramură (1 × 20 mL), uscat ($MgSO_4$), filtrat şi concentrat *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (24 g SiO_2 pre-ambalate, cu 0-100% EtOAc/eter de petrol) a dat produsul 4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(2-benziloxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorome-til)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (2,3 g, 65%) ca un ulei. ESI-MS *m/z* calc. 564,16833, găsit 565,1 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

Un amestec de 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-benziloxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (1,5 g, 2,438 mmol) şi paladiu pe carbon 10% (75 mg, 0,705 mmol) în etanol (20 mL) a fost agitat sub o atmosferă de hidrogen gazos (1 atm, balon) pentru 3,5 ore. Amestecul de reacţie a fost filtrat prin celite şi concentrat *în vid* pentru a da un solid care a fost triturat cu heptan, filtrat şi uscat *în vid.* Solidul a fost dizolvat în diclorometan/metanol (9:1, 50 mL) şi o soluţie apoasă saturată de carbonat acid de sodiu (50 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu diclorometan/metanol (9:1, 2 × 50 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (50 mL), uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid.* Solidul a fost triturat cu heptan pentru a da 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (1,07 g, 60%) ca bej solid. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (br s, 1H), 10,82 (br s, 1H), 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (q, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,17 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,81-2,72 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 0,67 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 474,1214, găsit 475,15 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

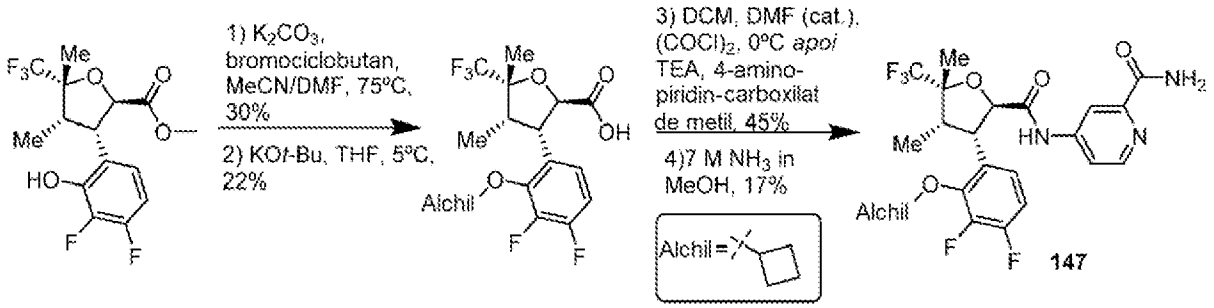
La o soluţie de 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (100 mg, 0,2108 mmol) în DMF (2 mL) a fost adăugat 1,1-difluoro-3-(iodometil)ciclobutan (244 mg, 1,052 mmol) şi carbonat de cesiu (103 mg, 0,3161 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă pentru 48 ore. Amestecul de reacţie a fost partiţionat între TBME (10ml) şi apă (10ml). Stratul apos a fost extras suplimentar cu TBME (10mL). Fracţiunile organice combinate au fost spălate cu saramură (1 × 10mL), uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da produsul brut 4-[[(2*R*,3*S*, 4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (80 mg, 47%). ESI-MS *m/z* calc. 578,16516, găsit 579,2 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

La o soluţie de 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (80 mg, 0,1383 mmol) în metanol (1 mL) a fost adăugat amoniac metanolic (500 µL de 7 M, 3,500 mmol) şi amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul a fost concentrat *în vid* şi produsul a fost purificat prin cromatografie preparativăcu fază inversă (eluent bazic) pentru a da 4-[[(2*R*,3*S*, 4*S*,5*R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (146, 39 mg, 49%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 5,12 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,26 (dt, J = 10,4, 6,5 Hz, 2H), 4,14 (dd, J = 9,8, 6,5 Hz, 1H), 2,79 - 2,66 (m, 3H), 2,65 - 2,45 (m, 3H), 1,61 (s, 3H), 0,76 - 0,64 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 563,1655, găsit 564,2 $(M+1)^+$.

Exemplul 29

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (147)



Etapa 1 şi 2:

La o soluţie de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (200 mg, 0,5645 mmol) într-un amestec de MeCN (2 mL) şi DMF (1 mL) a fost adăugat K_2CO_3 (250 mg, 1,809 mmol) şi bromociclobutan (200 mg, 1,481 mmol). Amestecul a fost încălzit la 75°C într-o fiolă etanşată pentru 90 min. După terminare, amestecul a fost diluat cu DCM şi partiţionat cu apă. Faza organică a fost uscată ($MgSO_4$), filtrată şi concentrată *în vid*. Purificare prin flash cromatografie a dat (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (70 mg, 30%). Acesta a fost imediat preluat în THF (1 mL) şi a fost adăugat terţ-butoxid de potasiu (60 mg, 0,5347 mmol) la temperatura ambiantă. Amestecul este diluat cu DCM (10 mL) şi partiţionat cu o soluţie saturată de clorură de amoniu (10 mL). Organicele au fost separate, uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carboxilic (50 mg, 22%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 394,12036, găsit 393,5 $(M-1)^-$.

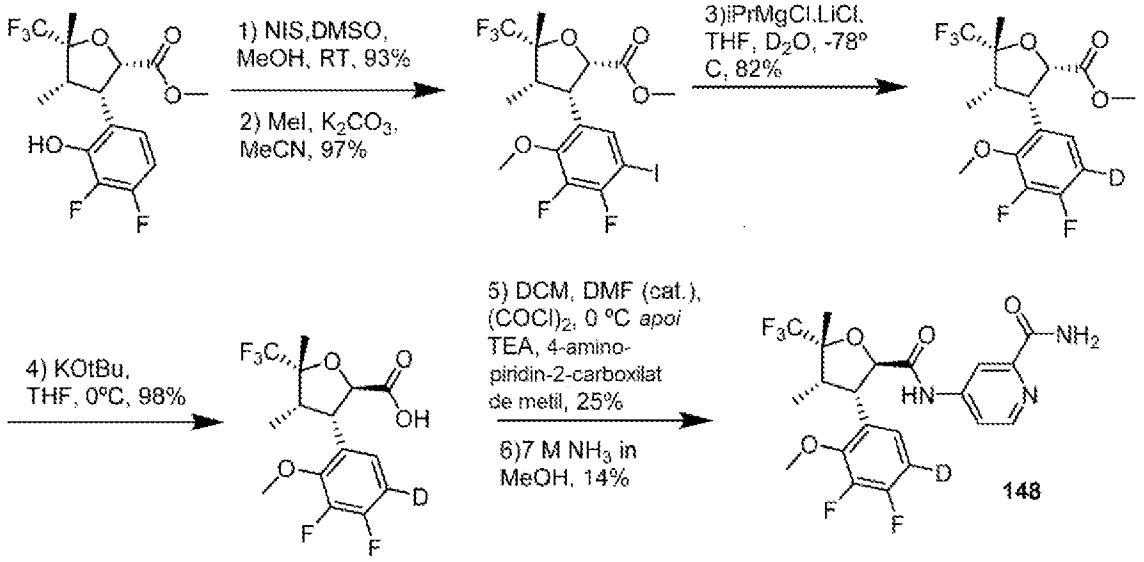
Etapa 3 şi 4:

Clorură de oxalil (30 µL, 0,3439 mmol) a fost adăugat în picătură la o soluţie agitată de acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (50 mg, 0,1268 mmol) şi DMF (2 µL, 0,02583 mmol) în DCM (500 µL) la temperatura ambiantă. Amestecul a fost agitat timp de 30 min. După formarea completă a clorurii acide, soluţia a fost concentrată *în vid* şi reziduul a fost dizolvat în DCM (300 µL). Soluţia obţinută a fost adăugată la o soluţie agitată de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (25 mg, 0,1643 mmol) şi TEA (30 µL, 0,2152 mmol) în DCM (300 µL) la temperatura ambiantă şi lăsată să se agite timp de 2 ore. Amestecul a fost stins cu 100 µL de metanol şi purificat prin flash cromatografie pentru a da 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (30 mg, 45%). ESI-MS *m/z* calc. 528,16833, găsit 527,6 $(M+1)^+$.

Reziduul a fost preluat în amoniac metanolic (4 mL de 7 M, 28,00 mmol) şi agitată la temperatura ambiantă până când conversia completă. Purificare prin flash cromatografie a dat 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (147, 13 mg, 17%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 5,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,65 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 2,77 (h, J = 7,8 Hz, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 2H), 2,14 (ddt, J = 35,2, 19,5, 10,2 Hz, 2H), 1,70 (dd, J = 11,7, 9,0 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,48 (dtd, J = 18,2, 10,3, 7,8 Hz, 1H), 0,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 513,1687, găsit 514,6 $(M+1)^+$şi 512,5 $(M-1)^-$.

Exemplul 30

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (148)



Etapa 1:

DMSO (80 µL, 1,127 mmol) şi NIS (1,7 g, 7,556 mmol) au fost adăugate la o soluţie agitată de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (2,2 g, 6,210 mmol) în MeOH (20 mL) la temperatura ambiantă. Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă sub aer timp de 30 min. După terminare, amestecul a fost concentrat *în vid*. Purificare prin flash cromatografie a dat (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-5-iodo-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (2,78 g, 93%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,49 (dt, J = 6,4, 2,1 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,75 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,90 - 0,85 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 479,9857, găsit 481,1 $(M+1)^+$ şi 479,1 $(M-1)^-$.

Etapa 2:

K_2CO_3 (2,5 g, 18,09 mmol) şi MeI (1 mL, 16,06 mmol) au fost adăugate la o soluţie de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-5-iodo-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (2,8 g, 5,831 mmol) în MeCN (25 mL). Amestecul a fost încălzit la 75°C într-o fiolă etanşată pentru 90 min. Amestecul a fost diluat în DCM şi partiţionat cu o soluţie apoasă saturată de NaCl. Extractele organice au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da (2S,3S,4S,SR)-3-(3,4-difluoro-5-iodo-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (2,8 g, 97%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,53 (dq, J = 6,5, 1,5 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,73 (p, J = 8,4, 7,8 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,80 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 494,00134, găsit 495,2 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

iPrMgCl.LiCl (100 µL de 1,3 M, 0,1300 mmol) a fost adăugat în picătură la o soluţie agitată de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-5-iodo-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (70 mg, 0,1416 mmol) în THF (1,5 mL) la -78 °C. Amestecul rezultat a fost agitat la -78 °C pentru 10 min. Amestecul rezultat a fost stins la -78 °C cu o soluţie de D_2O (0,1 mL, 5,542 mmol) în THF (1,5 mL). Amestecul de reacţie a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă, diluat cu DCM şi partiţionat cu saramură. Stratul organic a fost separat, uscat ($MgSO_4$), filtrat şi concentrat *în vid* pentru a da (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (43 mg, 82%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,82 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,86 (dt, J = 7,6, 1,9 Hz, 3H) ppm.

Etapa 4:

Terţ-butoxid de potasiu (120 mg, 1,069 mmol) a fost adăugat la o soluţie agitată de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (100 mg, 0,2708 mmol) în THF (1,5 mL) la temperatura camerei. După 5 minute, amestecul a fost stins prin adăugarea unei soluţii saturate de clorură de amoniu (3 mL) şi diluat cu DCM (3 mL). Faza apoasă a fost spălată cu DCM (5 mL), acidulată cu HCl 1N la pH 0 şi extrasă cu DCM (2 × 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (95 mg,

99%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS m/z calc. 355,09534, găsit 354,2 $(M-1)^-$.

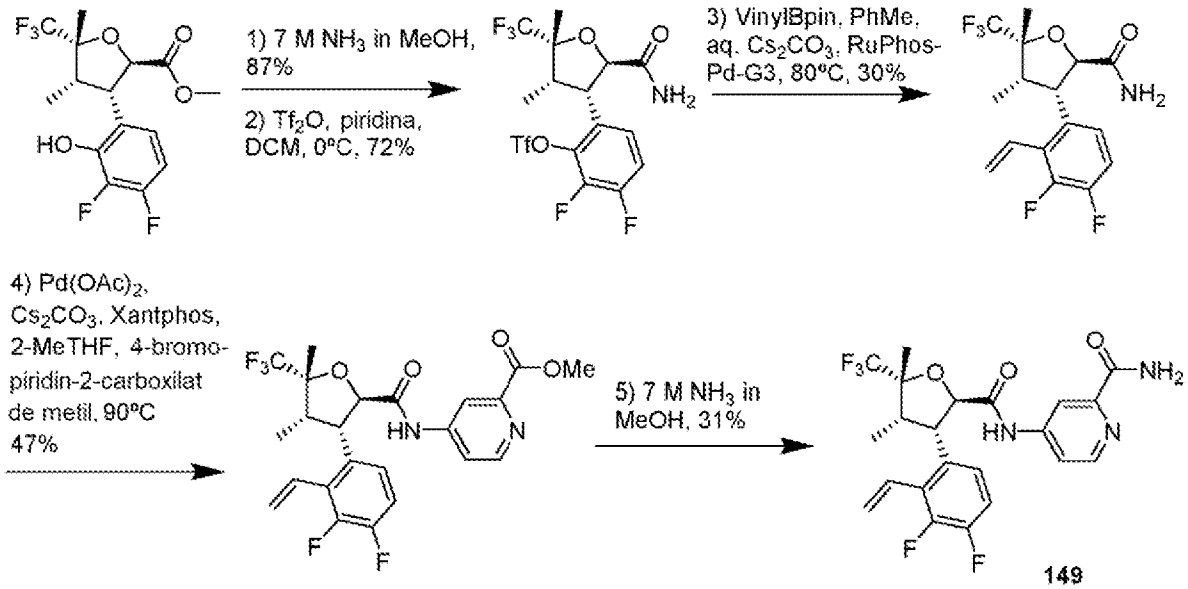
Etapa 5 şi 6:

Clorură de oxalil (70 µL, 0,8024 mmol) a fost adăugată în picătură la o soluţie agitată de acid (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (90 mg, 0,2533 mmol) şi DMF (3 µL, 0,03874 mmol) în DCM (1000 µL) la temperatura ambiantă. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 min. După terminarea activării, amestecul a fost concentrat *în vid* şi re-dizolvat în DCM (500 µL). Această soluţie obţinută a fost adăugată la o soluţie sub agitare de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (50 mg, 0,3286 mmol) şi trietilamină (50 µL, 0,3587 mmol) în DCM (500 µL) la temperatura ambiantă. După conversia completă, amestecul a fost stins cu 0,1 mL de MeOH. Purificarea prin flash cromatografie a dat metil 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-piridin-2-carboxilat (31 mg, 25%), care a fost utilizat aşa cum este în etapa următoare. ESI-MS *m/z* calc. 489,14334, găsit $490,4\ (M+1)^+$; $488,4\ (M-1)^-$.

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (31 mg) a fost preluat într-o soluţie de amoniac metanolic (8,5 mL de 7 M, 59,50 mmol) şi agitat la temperatura ambiantă până la conversia completă la amida corespunzătoare. Compusul final a fost liofilizat din MeCN:Apă 3:1 pentru a da 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (148, 17,4 mg, 14%, 93% puritate izotopică pentru D). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 5,10 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 10,2, 7,7 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,77 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,73 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 474,14368, găsit $475,4\ (M+1)^+$; $473,4\ (M-1)^-$.

Exemplul 31

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (149)



Etapa 1:

La o soluţie de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (1,3 g, 3,670 mmol) în metanol (5 mL) a fost adăugat amoniac metanolic (10 mL de 7 M, 70,00 mmol) şi amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă pentru 14 ore. Amestecul a fost concentrat *în vid* pentru a da (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluoro-metil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă (1,2 g, 87%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 339,0894, găsit $340,2\ (M+1)^+$.

Etapa 2:

La o soluţie de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă (1,2 g, 3,537 mmol) în DCM (10 mL) răcită cu o baie de gheaţă a fost adăugată piridină (572 µL, 7,072 mmol) urmată de trifluorometansulfonat de

trifluorometilsulfonil (4,59 mL de 1 M, 4,590 mmol) în porţii în 5 minute. Amestecul de reacţie a fost lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă şi a fost partiţionat între DCM (20 ml) şi apă (20 ml). Faza organică a fost spălată cu saramură (1 × 10 mL), uscată ($MgSO_4$), filtrată şi concentrată *în vid.* Purificare prin flash cromatografie (12 g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în heptan) a dat [6-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-carbamoil-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il]-2,3-difluoro-fenil] trifluorometansulfonat (1,2 g, 72%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 471,03867, găsit 472,2 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

Un amestec de [6-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-carbamoil-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-3-il]-2,3-difluoro-fenil] trifluorometansulfonat (200 mg, 0,4243 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (130 mg, 0,8441 mmol), carbonat de cesiu (276 mg, 0,8471 mmol) şi RuPhos-Pd-G3 (35 mg, 0,04185 mmol) a fost suspendat în toluen (2 mL) şi apă (0,2 mL). Suspensia a fost degazată (N_2/vac 3 cicluri) şi încălzită la 80 °C timp de 5 ore. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă şi partiţionat între TBME (20 ml) şi apă (20 ml). Stratul apos a fost extras suplimentar cu TBME (10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură (1 × 10 mL), uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid.* Purificare prin flash cromatografie (12 g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în heptan) a dat (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetra-hidrofuran-2-carboxamidă (50 mg, 30%) ca solid alb. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,13 (ddd, J = 17,3, 8,3, 3,3 Hz, 2H), 6,63 - 6,51 (m, 2H), 5,75 - 5,63 (m, 3H), 4,94 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 10,7, 8,1 Hz, 1H), 2,62 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,76 (d, J = 7,6 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 349,1101, găsit 350,2 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

4-bromopiridin-2-carboxilat de metil (35 mg, 0,1620 mmol), Xantphos (20 mg, 0,03457 mmol), carbonat de cesiu (85 mg, 0,2609 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0,01782 mmol) şi (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carboxamidă (30 mg, 0,08589 mmol) au fost combinate în dioxan (3 mL). Suspensia a fost degazată (N_2/vac 3 cicluri) şi încălzită la 90 °C sub azot pentru 4 ore. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă şi partiţionat între TBME (10 ml) şi apă (10 ml). Stratul apos a fost extras suplimentar cu TBME (10 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (1 × 10 mL), uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid.* Purificarea prin cromatografie pe coloană (12 g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în heptan a dat 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (20 mg, 47%) ca solid alb. ESI-MS m/z calc. 484,14215, găsit 485,4 $(M+1)^+$.

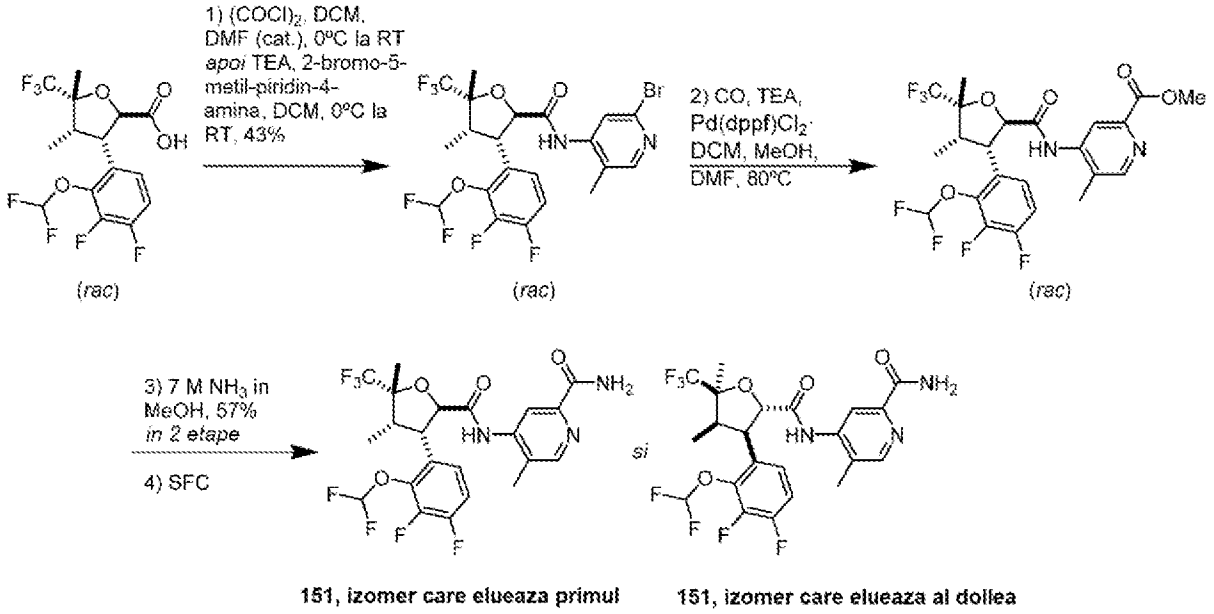
Etapa 5:

La o soluţie de 4-[[(2R,3S,4S,SR)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil (8 mg, 0,01651 mmol) în metanol (1 mL) a fost adăugat amoniac metanolic (235 µL de 7 M, 1,645 mmol) şi amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă pentru 14 ore. Amestecul a fost concentrat *în vid.* Purificarea prin HPLC preparativă cu fază inversă (coloană Waters Sunfire C18, 10 µM, 100 Å, gradient 0% - 100% B (solvent A: 0,1% NH_3 în apă; solvent B: MeCN) în 14 minute la 25 mL/min) a dat 4-[[(2R,3S,4S,SR)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]ami-no]piridin-2-carboxamidă 149 (2,5 mg, 31%). ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,50 (dd, J = 5,5, 0,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 17,8, 11,6 Hz, 1H), 5,81 - 5,64 (m, 2H), 5,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 2,77 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,82 (dq, J = 7,4, 2,3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 469,1425, găsit 470,4 $(M+1)^+$.

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetra-hidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă poate fi obţinută prin hidrogenare compusului 149 (de exemplu, Pd/C, H_2).

Exemplul 32

***rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă (150) şi *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă (151)**



Etapa 1:

La o soluție răcită cu gheață de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (90 mg, 0,2306 mmol) (vezi Exemplul 4, Etapa 1) în DCM (1,2 mL) a fost adăugată clorură de oxalil (45 µL, 0,5159 mmol) și amestecul a fost agitat și încălzit la temperatura camerei în 30 min după care a fost observată conversia completa la clorură acidă. Amestecul de reacție a fost concentrat *în vid*. Reziduul, dizolvat în DCM (750 µL) și DMF (8 µL, 0,1033 mmol) a fost adăugat la o soluție răcită cu gheață de 2-bromo-5-metil-piridin-4-amină (46 mg, 0,2459 mmol) și TEA (40 µL, 0,2870 mmol) în DCM (750 µL). Amestecul rezultat a fost agitat și încălzit la temperatura ambiantă în 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu 1 picătură de apă și MeOH (2 mL) și concentrat *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (4g SiO_2, 0 până la 100 % EtOAc în hexani) a dat *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-N-(2-bromo-5-metil-4-piridil)-3-[2-(difluoro-metoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă (55 mg, 43%). ESI-MS m/z calc. 558,0389, găsit 561,4 $(M+1)^+$; 559,5 $(M-1)^-$.

Etapa 2 și 3:

O suspensie de *rac*-(2R,3S,4S,5R)-N-(2-bromo-5-metil-4-piridil)-3-[2-(difluoro-metoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă (50 mg, 0,08940 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (7 mg, 0,008572 mmol) și TEA (30 µL, 0,2152 mmol) în DMF (700 µL) și MeOH (300 µL). CO a fost barbotat prin amestecul de reacție, vasul a fost etanșat și încălzit la 80 °C pentru 20 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat *în vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluoro-metoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]ami-no]-5-metil-piridin-2-carboxilat de metil, care a fost utilizat așa cum este în etapa următoare. ESI-MS m/z calc. 538,13385, găsit 539,6 $(M+1)^+$; 537,7 $(M-1)^-$.

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxilat de metil (40 mg, 0,07429 mmol) a fost preluat într-o soluție de amoniac metanolic (2,4 mL de 7 M, 16,80 mmol) în MeOH (2,4 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă. După terminarea, amestecul a fost concentrat *în vid*. Purificare prin flash cromatografie a dat *rac*-(2*A*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxa-midă (22 mg, 57% în 2 etape). ESI-MS m/z calc. 523,1342, găsit 524,5 $(M+1)^+$; 522,6 $(M-1)^-$.

Etapa 4:

rac-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă (20 mg, 0,038 mmol) a fost separată prin SFC chirală utilizând o coloană Chiralpak AS-H, dimensiunea particulei 5µm, 25 cm × 10 mm de la Daicel pe un instrument SFC Minigram de la Berger Instruments pentru a da:

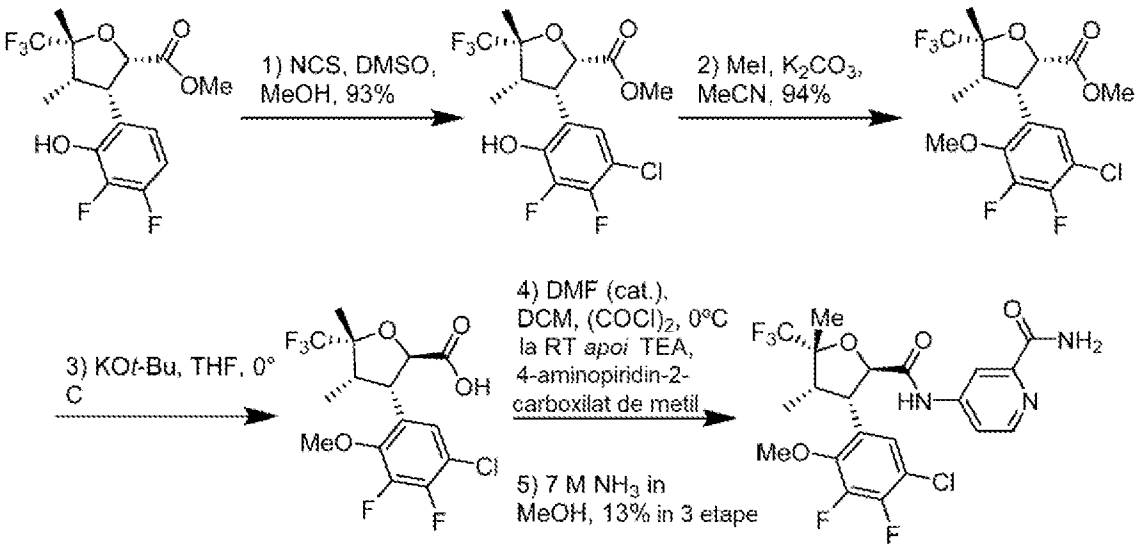
Izomerul care elueză primul (rt = 2,12 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă (150, 9 mg, 44%). ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,51 - 8,42 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (td, J = 9,4, 7,6 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 73,1, 1,2 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,35 (dd, J =

10,8, 7,9 Hz, 1H), 2,86 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,72 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,89 (dq, J = 7,5, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 523,1342, găsit 524,4 $(M+1)^+$; 522,4 $(M-1)^-$.

Izomerul care elueză al doilea (rt = 3,44 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metilpiridin-2-carboxamidă (151, 7 mg, 35%). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,54 - 8,42 (m, 2H), 7,41 (ddd, J = 9,0, 5,4, 2,3 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 9,4, 7,6 Hz, 1H), 6,95 (td, J = 73,0, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 10,8, 7,9 Hz, 1H), 2,86 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,72 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,89 (dq, J = 7,5, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 523,1342, găsit 524,4 $(M+1)^+$; 522,4 $(M-1)^-$.

Exemplul 33

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (152)



152

Etapa 1:

NCS (1 g, 7,489 mmol) şi DMSO (80 µL, 1,127 mmol) au fost adăugate la o soluţie de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (2 g, 5,645 mmol) în MeOH (18 mL) la temperatura camerei şi sub aer. Amestecul a fost agitat până când conversia a fost completă. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie a dat (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (2,05 g, 93%). ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,23 - 7,19 (m, 1H), 5,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 8,4, 5,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 1,46 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 0,90 - 0,85 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 388,05008, găsit 386,9 $(M-1)^-$.

Etapa 2:

Carbonat de potasiu (2 g, 14,47 mmol) şi iodometan (650 µL, 10,44 mmol) au fost adăugate la un amestec de (2S,3S,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (1,9 g, 4,888 mmol) în MeCN (20 mL) într-o eprubetă etanşată. Amestecul a fost încălzit la 75 °C pentru 2h. Amestecul a fost diluat cu apă/saramură 1: 1 (20 mL) şi extras cu DCM. Extractele organice au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie a dat (2S,3S,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (1,85 g, 94%) ca solid cristalin galben. ^{1}H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 7,30 (ddq, J = 7,6, 3,0, 1,6 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,82 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 0,87 (dq, J = 7,7, 2,0 Hz, 3H) ppm.

Etapa 3:

Terţ-butoxid de potasiu (450 mg, 4,010 mmol) a fost adăugat la o soluţie agitată de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluo-rometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat de metil (800 mg, 1,986 mmol) în THF (40 mL) la 0 °C. Amestecul a fost agitat până la conversia completă. Amestecul de reacţie a fost stins prin adăugarea unei soluţii saturate de clorură de amoniu (3 mL) şi

partiţionat cu DCM (3 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu DCM (5 mL), şi pH-ul a fost ajustat la 0 prin adăugarea unei soluţii de HCl 1 N. Faza apoasă a fost extrasă de două ori cu DCM (2 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid (2R,3S,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 388,05008, găsit 386,9 $(M-1)^-$.

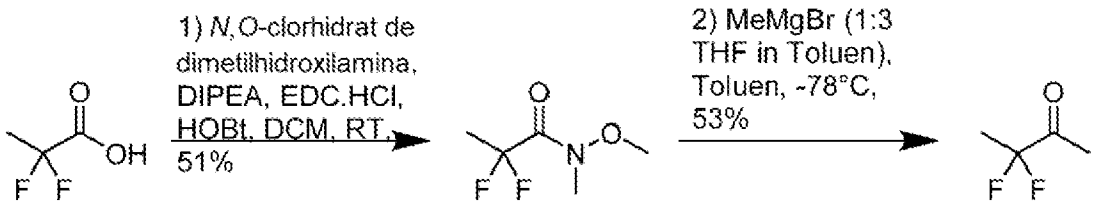
Etapa 4 şi 5:

Clorură de oxalil (130 µL, 1,490 mmol) a fost adăugată în picătură la o soluţie agitată de acid (2R,3S,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (250 mg, 0,643 mmol) şi DMF (7 µL, 0,090 mmol) în DCM (2,5 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 min. Soluţia a fost concentrată *în vid.* Reziduul a fost dizolvat în DCM (1,5 mL) şi adăugat la o soluţie de 4-aminopiridin-2-carboxilat de metil (130 mg, 0,8544 mmol) şi TEA (130 µL, 0,9327 mmol) în DCM (1,5 mL) la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost agitat pentru 2h. Amestecul a fost stins prin adăugarea de metanol (100 µL). Purificarea prin flash cromatografie a dat 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. ESI-MS *m/z* calc. 522,0981, găsit 523,0 $(M+1)^+$;521,0 $(M-1)^-$.

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat de metil a fost preluat într-o soluţie de amoniac metanolic (20 mL de 7 M, 140,0 mmol) şi agitat la temperatura ambiantă. După terminare, amestecul a fost concentrat *în vid* şi criodesicat (MeCN:apă, 3:1) pentru a da 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă 152 (45 mg, 13%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 7,7, 2,4 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,1, 7,6 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,78 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,76 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 507,09842, găsit 508,0 $(M+1)^+$;506,1 $(M-1)^-$.

Intermediar A

3,3-diflorobutan-2-ona



A

Etapa 1:

La o soluţie agitată de acid 2,2-difluoropropanoic (100 g, 908,60 mmol) în DCM (1000 mL) a fost adăugată DIPEA (348,74 g, 470 mL, 2,6983 mol) la 25 °C. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 15 minute. Au fost adăugate EDC.HCl (209 g, 1,0902 mol) şi HOBt (147 g, 1,0879 mol) şi amestecul de reacţie a fost agitat timp de 15 minute la 25 °C. A fost adăugat clorhidrat de *N,O*-Dimetilhidroxilamină (133 g, 1,3635 mol) la reacţia care a fost agitată timp de 16 ore. A fost adăugată apă şi amestecul a fost extras cu DCM (2 x 200 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 x 200 ml) şi saramură (200 ml). Purificarea prin distilare sub *vid* (192-196 °C) a dat 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-propanamidă (70,5 g, 51%) ca ulei incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 3,72 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,81 (t, J = 19,20 Hz, 3H) ppm.

Etapa 2:

MeMgBr (1:3 THF în toluen) (489 mL de 1,4 M, 684,60 mmol) a fost adăugat încet în picătură la o soluţie agitată de 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-propanamidă (70 g, 457,14 mmol) în toluen (350 mL) la -78 °C. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 2 ore la -78 °C. Amestecul a fost stins prin adăugarea de HCl (685 mL de 2 M, 1,3700 mol) la 0 °C. Apă rece a fost adăugată. Stratul organic a fost spălat cu apă. Purificarea prin distilare (100 °C) a dat 3,3-difluorobutan-2-onă (26,3 g, 53%). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 2,33 (s, 3H), 1,69 (t, J = 19,12 Hz, 3H) ppm.

Intermediar B

2-[2-(Difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

B

Etapa 1:

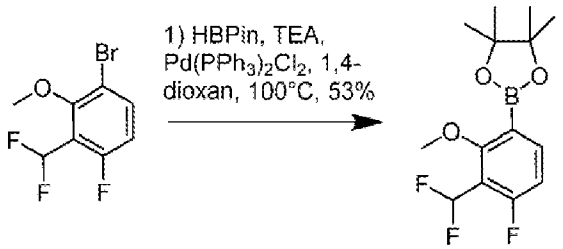
1-Bromo-2-(difluorometoxi)-4-fluoro-benzen (10 g, 41,49 mmol), bis(pinacol)-diboron (11,00 g, 43,32 mmol) şi acetat de potasiu (12,00 g, 122,3 mmol) au fost amestecate în DMF uscată (100 mL). Amestecul a fost degazat (Vac/N_2 3 cicluri). A fost adăugat Pd(dppf)Cl_2·DCM (3,4g, 4,163 mmol), şi amestecul de reacţie a fost degazat (Vac/N_2 3 cicluri). Amestecul de reacţie a fost încălzit la 110 °C pentru 18 ore. Amestecul de reacţie a fost diluat cu apă (300 mL) şi EtOAc (150 mL), agitat timp de 30 min, filtrat printr-un strat de celite, spălat cu EtOAc. Faza organică a fost separată şi spălată cu apă (2 x150 ml) şi saramură (2 x 150 ml), uscată ($MgSO_4$), filtrată şi concentrată *în vid*. Purificarea pe un strat de florisil (200g, 0 până la 10% DCM în hexani) a dat 2-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (8,43 g, 71%) ca ulei galben. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,28-7,96 (m, 3 H), 1,28 (s, 12 H); ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO-d_6) δ-82,70 (d, J = 74,5 Hz), -106,63 (s) ppm.

Următorii intermediari au fost făcuţi utilizând o metodă similară celei descrise pentru Intermediar B cu excepţia că 1,4-dioxan a fost utilizat ca solvent în loc de DMF:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
M	2-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metil-fenil]- 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (t, J=7,76 Hz, 1H), 7,17 (t, J=8,72 Hz, 1H), 6,95 (t, J= 75,08 Hz, 1H) 2,16 (s, 3H) 1,32 (s, 12H) ppm.
N	4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridină		

Intermediar C

2-(3-(Difluorometil)-4-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan



C

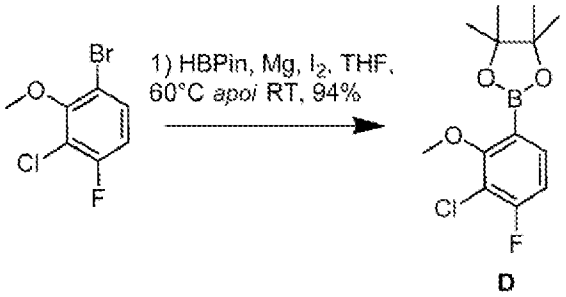
Etapa 1:

La o soluţie de 1-bromo-3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-benzen (1,60 g, 6,274 mmol) şi $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (200 mg, 0,2849 mmol) în 1,4-dioxan (25 mL) au fost adăugate 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (1,6 mL, 11,03 mmol) şi TEA (2,5 mL, 17,94 mmol). Amestecul a fost degazat prin barbotarea de azot prin el timp de 5 minute. Reacţia a fost încălzită la 100 °C într-o fiolă etanşată timp de 3 ore. Reacţia a fost concentrată *în vid* şi încărcată pe suport solid. Purificarea prin flash cromatografie (0 până la 25 % EtOAc în heptan) a dat 2-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (1,15 g, 53%) ca solid alb. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,84 (ddt, J = 8,2, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 6,99

(td, J = 53,9, 1,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 9,7, 8,5 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,36 (s, 12H). ESI-MS m/z calc. 302,1301, Timp de retenţie: 1,03 minute.

Intermediar D

2-(3-Cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan



D

Etapa 1:

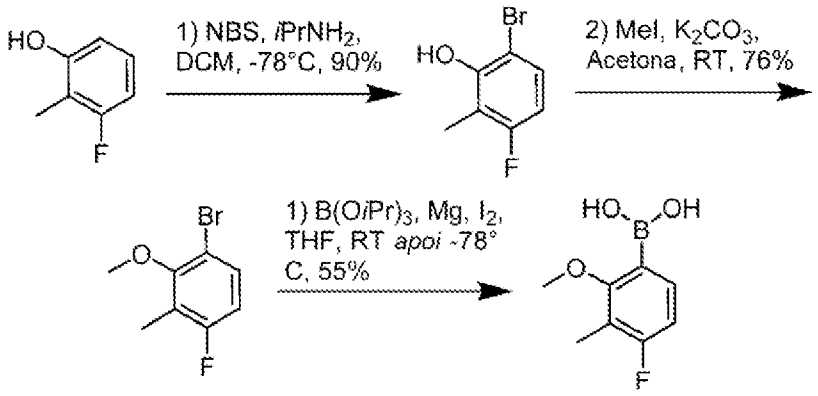
Un balon de 500 ml cu trei gâturi uscat în cuptor a fost prevăzut cu un condensator şi un termometru. A fost adăugat şpan de magneziu (321 mg, 13,21 mmol). Balonul a fost evacuat de trei ori cu vid/N_2 şi apoi lăsat sub vid trei zeci de minute în timp ce balonul a fost încălzit la 65 °C. Utilizând un ac suflat cu azot, THF (12,5 mL) a fost adăugat în balon şi amestecul a fost suflat încă o dată cu azot. Iod (3 mg, 0,01182 mmol) a fost adăugat la reacţie. Amestecul a fost agitat la 65 °C până când reacţia a avut o culoare galben pal clară (~1 oră). Încălzirea amestecului a fost oprită. Pinacolboran (1,74 g, 13,60 mmol) a fost adăugat în picătură. A fost observată degajare de gaz. O soluţie de 1-bromo-3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-benzen (2500 mg, 10,44 mmol) în THF (12,5 mL) a fost adăugat în picătură. Amestecul de reacţie a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă în 30 minute şi agitat 1,5 h la temperatura ambiantă. Amestecul de reacţie a fost adăugat cu grijă în picătură la o soluţie agitată de HCl 1M (50 ml) (efervescenţă viguroasă a fost observată) şi lăsat să stea 10 minute până când tot Mg solid s-a dizolvat. Amestecul a fost diluat cu TBME. Stratul apos a fost separat şi extras cu TBME (x2), trecut printr-un cartuş separator de faze şi concentrat *în vid* pentru a da 2-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (2,8152 g, 94%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (dd, J = 8,4, 7,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,30 (s, 12H). ESI-MS m/z calc. 286,09433, găsit 287,0 (M+1)+; Timp de retenţie: 1,06 minute.

Următorul intermediar a fost făcut utilizând o metodă similară celei descrise pentru Intermediar D utilizând 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-metil-benzen ca materie primă:

Comp nr.	Nume al Compusului	LC/MS	RMN (deplasări în ppm)
O	2-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan		^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,11 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,29 (s, 12H) ppm. ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -110,32 (ddt, J = 9,5, 7,3, 2,2 Hz) ppm.

Intermediar E

Acid (4-Fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)boric



E

Etapa 1:

Izopropilamină (23,460 g, 34,5 mL, 396,89 mmol) a fost adăugată încet la o soluţie agitată de 3-fluoro-2-metil-fenol (50 g, 396,42 mmol) în DCM (2,5 L). Amestecul de reacţie a fost răcit la - 78 °C. N-bromosuccinimidă (NBS) (70 g, 393,29 mmol) a fost adăugată în porţii în 2 ore 10 min şi amestecul a fost agitat încă 30 min. Amestecul a fost încălzit la 25 °C. A fost adăugat HCl 2N (500 ml) şi amestecul a fost agitat timp de 15 min. Stratul organic a fost separat şi concentrat *în vid,* menţinând baia de apă la 15 °C. Hexan (500 ml) a fost adăugat la reziduu şi amestecul a fost agitat 10 min. Amestecul a fost filtrat şi licorile au fost concentrate *în vid,* menţinând baia de apă la 15 °C pentru a da 6-bromo-3-fluoro-2-metil-fenol (73 g, 90%) ca ulei maro deschis. ^{1}H RMN (400MHz, Cloroform-d) δ 7,24-7,21 (m, 1H), 6,55 (t, J = 8,8Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 2,20 (s, 3H) ppm.

Etapa 2:

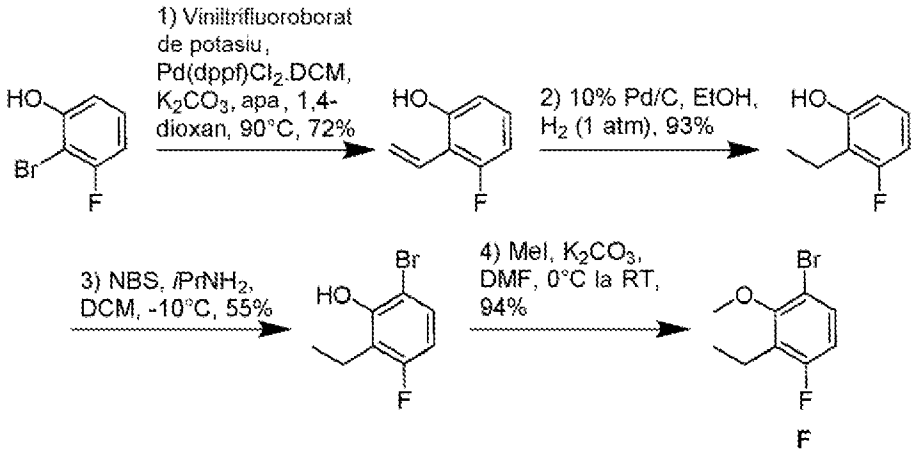
La o soluţie agitată de 6-bromo-3-fluoro-2-metil-fenol (40 g, 195,10 mmol) în acetonă (400 mL) la temperatura ambiantă a fost adăugat carbonat de potasiu (135 g, 976,80 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat 10 min la 25 °C. A fost adăugată iodură de metil (39 g, 17,105 mL, 274,77 mmol) în picătură în 10 min şi amestecul a fost agitat timp de 16 ore la 25 °C. Amestecul de reacţie a fost filtrat şi resturile solide au fost spălate cu acetonă (50 ml). Lichidele mamă au fost concentrate la 15 °C sub presiune redusă. A fost adăugat hexan (200 ml) şi amestecul a fost agitat timp de 15 minute. Solidul a fost colectat şi spălat cu hexan (8 ml). Lichidele mamă au fost concentrate sub presiune redusă la 15 °C. Purificarea prin distilare (520 mm Hg, 192-196 °C) a dat 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-metil-benzen (32,4 g, 76%). ^{1}HNMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,33-7,30 (m, 1H), 6,72 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) ppm.

Etapa 3:

Iod (50 mg, 0,1970 mmol) a fost adăugat la 25 °C la un amestec agitat de şpan de Mg (5 g, 205,72 mmol) în THF (50 ml). Amestecul a fost agitat până când reacţia a avut o culoare galben pal clară. 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-metil-benzen (2,5 g, 11,4 mmol) a fost adăugat în picătură la temperatura ambiantă. Când a fost observată începerea reacţiei, soluţia rămasă de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-metil-benzen (22,5g ,102,71 mmol) în THF (200 ml) a fost adăugată în picătură. Amestecul a fost agitat 40 minute. Reacţie a fost răcită la -78 °C şi a fost adăugat în picătură triizopropilborat (64,385 g, 79 mL, 342,34 mmol). Amestecul a fost încălzit la temperatura ambiantă şi agitat 16 ore. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea unei soluţii apoase 2N de HCl (25 ml) şi agitată timp de 15 minute. Amestecul a fost diluat cu apă (125 ml) şi extras cu acetat de etil (2 x 250 ml). Stratul organic a fost separat, spălat cu apă (250 ml), uscat (Na_2SO_4) şi concentrat *în vid.* Hexan (2 5 ml) a fost adăugat la reziduu la 0 °C şi amestecul a fost agitat 5 minute. Solidul rezultat a fost filtrat, spălat cu 10 ml hexan răcit şi uscat pentru a da acid (4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)boric (11,5 g, 55%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (br s, 2H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm.

Intermediar F

1-Bromo-3-etil-4-fluoro-2-metoxi-benzen



Etapa 1:

Pd(dppf)Cl_2.DCM (7,5 g, 9,1840 mmol) a fost adăugat la un amestec agitat de 2-bromo-3-fluoro-fenol (25 g, 130,89 mmol), viniltrifluoroborat de potasiu (52 g, 388,20 mmol) şi K_2CO_3 (55 g, 397,96 mmol) într-un amestec de 1,4-dioxan (250 mL) şi apă (25 mL). Amestecul a fost degazat prin barbotarea de azot gazos prin el timp de 15 minute. Amestecul a fost încălzit la 90 °C pentru 16h. Amestecul de reacţie a fost filtrat printr-un strat de celite. Lichidele mamă colectate au fost diluate cu apă (300 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (2 x 50 mL). Extractele organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0-1 % EtOAc în hexani) a dat 3-fluoro-2-vinil-fenol (14,5 g, 72%) ca ulei incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,06 (q, J = 8,16 Hz, 1H), 6,80-6,73 (m, 1H), 6,66-6,61 (m, 2H), 5,88 (d, J = 18,04, 1H), 5,60 (d, J = 11,7, 1H), 5,48 (s, 1H) ppm.

Etapa 2:

Paladiu pe carbon (2,9 g, 10 %g/g, 2,3877 mmol) a fost adăugat la o soluţie agitată de 3-fluoro-2-vinil-fenol (14,5 g, 94,470 mmol) în etanol (145 mL). Amestecul a fost degazat prin barbotarea de azot gazos prin el timp de 10 minute. Amestecul de reacţie a fost agitat sub un balon cu presiune de hidrogen 6h. Amestecul a fost filtrat prin celite, spălat cu etanol, şi filtratul este concentrat *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0-1 % EtOAc în hexani) a dat 2-etil-3-fluoro-fenol (13 g, 93%) ca ulei incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,0 (q, J = 7,96 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 4,90 (br s, 1H), 2,66 (q, J = 7,24 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,52 Hz, 3H) ppm.

Etapa 3:

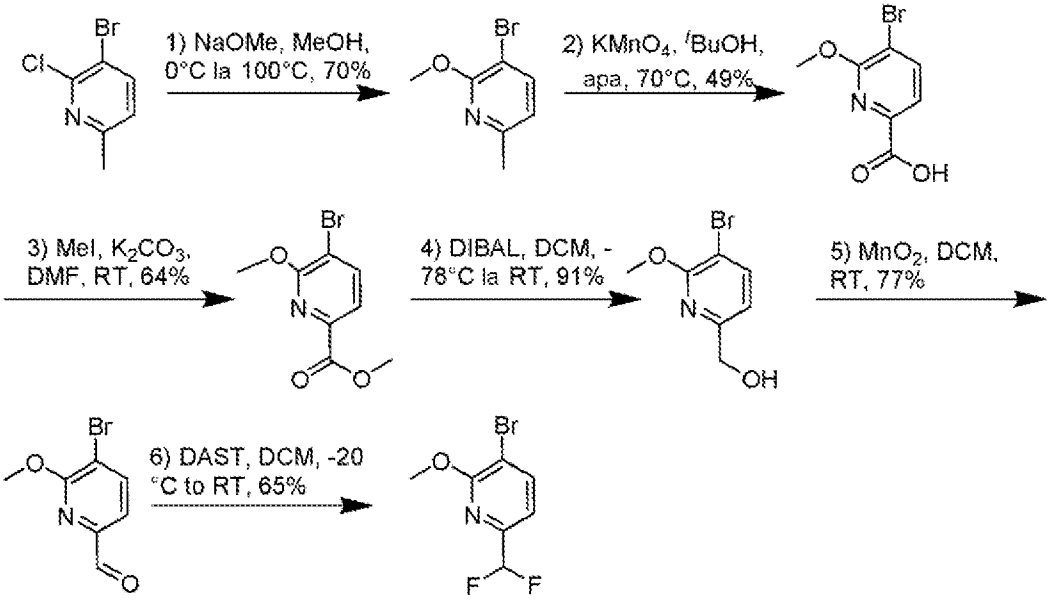
NBS (14 g, 78,659 mmol) a fost adăugat în porţii la o soluţie agitată de 2-etil-3-fluoro-fenol (13 g, 88,117 mmol) şi izopropilamină (4,6920 g, 6,9 mL, 79,377 mmol) în DCM (274 mL) la -10 °C. Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 15 minute. Reacţia a fost stinsă prin adăugarea unei soluţii apoase 2N de HCl. Amestecul a fost extras cu DCM (2 x 500 mL). Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4) şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0-1 % EtOAc în hexani) a dat 6-bromo-2-etil-3-fluoro-fenol (11 g, 55%) ca ulei incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,23 (dd, J = 4,76 Hz, J = 5,8 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 8,72 Hz, 1H), 5,6 (d, J = 1,64 Hz, 1H), 2,74 (q, J = 7,08 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ppm.

Etapa 4:

Iodură de metil (13,680 g, 6 mL, 96,379 mmol) a fost adăugată în picătură la 0 °C la o soluţie agitată de 6-bromo-2-etil-3-fluoro-fenol (11 g, 48,208 mmol) şi K_2CO_3 (16,5 g, 119,39 mmol) în DMF (110 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat 12h la temperatura ambiantă. Amestecul a fost diluat cu apă gheaţă (250 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu hexan (3 x 500 mL). Stratul organic a fost separat, uscat ($MgSO_4$), filtrat şi concentrat *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0-1 % EtOAc în hexani) a dat 1-bromo-3-etil-4-fluoro-2-metoxi-benzen (11 g, 94%) ca ulei incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7,32 (dd, J = 6,08 Hz, J = 6,04 Hz 1H), 6,72 (t, J = 8,84 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,70 (q, 2H), 1,18 (t, J = 7,52 Hz, 3H) ppm.

Intermediar G

3-Bromo-6-(difluorometil)-2-metoxipiridină



G

Etapa 1:

Metoxid de sodiu (20 mL de 25 %m/v soluţie în MeOH, 92,552 mmol) a fost adăugat la 0 °C la o soluţie agitată de 3-bromo-2-cloro-6-metil-piridină (8 g, 38,747 mmol) în MeOH (50 mL) într-o eprubetă etanşată. Amestecul de reacţie a fost încălzit la 100 °C pentru 16 h. Amestecul de reacţie a fost concentrat *în vid*. Reziduul a fost diluat cu apă (100 mL) şi extras cu EtOAc (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da 3-bromo-2-metoxi-6-metil-piridină (5,5 g, 70%) ca ulei incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 200,9789, găsit 202,01 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 1,69 minute.

Etapa 2:

$KMnO_4$ (13 g, 82,261 mmol) a fost adăugat la temperatura ambiantă la o soluţie agitată de 3-bromo-2-metoxi-6-metil-piridină (5,5 g, 27,221 mmol) în terţ-butanol (150 mL) şi apă (300 mL). Amestecul de reacţie a fost încălzit la 70 °C pentru 16 h. Amestecul de reacţie a fost stins prin adăugarea unei soluţii apoase 1M de HCl (80 mL). Amestecul rezultat a fost agitat 30 min, filtrat şi spălat cu EtOAc (2 x 100 mL). Lichidele mamă au fost extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu o soluţie apoasă 0,5 N de NaOH (2 x 100 mL). Stratul apos a fost colectat, acidulat prin adăugarea unei soluţii apoase 12N de HCl şi extras cu DCM (2 x 100 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da acid 5-bromo-6-metoxi-piridin-2-carboxilic (3,1 g, 49%) ca solid alb. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,27 (br s, 1H), 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 230,9531, găsit 232,0 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 1,34 minute.

Etapa 3:

Carbonat de sodiu (1,5 g, 14,153 mmol) a fost adăugat la o soluţie agitată de acid 5-bromo-6-metoxi-piridin-2-carboxilic (3 g, 12,929 mmol) în DMF (40 mL). Iodură de metil (3,8760 g, 1,7 mL, 27,308 mmol) a fost apoi adăugată şi amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă 16 h. Amestecul de reacţie a fost stins prin adăugarea de apă rece gheaţă (50 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (2 x 100 mL), saramură (50 mL), uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da 5-bromo-6-metoxi-piridin-2-carboxilat de metil (2,02 g, 63%) ca un solid alburiu. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 244,9688, găsit 246,1 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 3,21 minute.

Etapa 4:

Hidrură de diizobutilaluminiu (14 mL de 25 %m/v soluţie în toluen, 24,610 mmol) a fost adăugată la -78 °C la o soluţie agitată de 5-bromo-6-metoxi-piridin-2-carboxilat de metil (2 g, 8,128 mmol) în DCM (80 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Amestecul de reacţie a fost stins prin adăugarea unei soluţii apoase saturate de tartrat de sodiu (50 mL). Amestecul a fost agitat timp de 30 min, apoi extras cu DCM (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid* pentru a da (5-bromo-6-metoxi-2-piridil)metanol (1,62 g, 91%) ca solid alb. ^{1}H

RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,45 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 216,9738, găsit 218,0 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 2,93 minute.

Etapa 5:

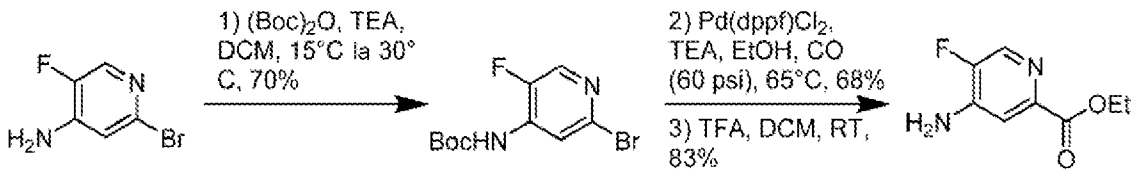
MnO_2 (8 g, 92,021 mmol) a fost adăugat la o soluţie agitată de (5-bromo-6-metoxi-2-piridil)metanol (1,6 g, 7,3378 mmol) în DCM (80 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura ambiantă 16 h. Amestecul de reacţie a fost filtrat şi concentrat *în vid* pentru a da 5-bromo-6-metoxi-piridin-2-carbaldehidă (1,22 g, 77%) ca solid alburiu. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H) ppm.

Etapa 6:

DAST (1,9740 g, 1,5 mL, 12,246 mmol) a fost adăugat încet la -20 °C la o soluţie agitată de 5-bromo-6-metoxi-piridin-2-carbaldehidă (1,2 g, 5,5547 mmol) în DCM (30,000 mL). Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura ambiantă 16 h. Amestecul de reacţie a fost stins prin adăugarea de apă-gheaţă. pH-ul soluţiei a fost ajustat la 8-10 prin adăugarea de carbonat acid de sodiu solid. Faza organică a fost colectată, spălată cu apă şi saramură, uscată (Na_2SO_4), filtrată şi concentrată *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 100% hexani) a dat 3-bromo-6-(difluorometil)-2-metoxi-piridină (900 mg, 65%) ca ulei galben pal. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,75 (m, 1H), 3,96 (s, 3H) ppm.

Intermediar H

4-amino-5-fluoropicolinat de etil



H

Etapa 1:

TEA (66,17g) a fost adăugată la un amestec de 2-bromo-5-fluoropiridin-4-amină (25g, 0,131 mol) în DCM (250 mL) la 25-30 °C sub o atmosferă de azot. Amestecul de reacţie a fost răcit la 15-20 °C. A fost adăugată Boc anhidridă (57,13g, 0,262 mol) încet în 15 până la 30 min. A fost observată recţie exotermă de 3 până la 5°. Temperatura a fost crescută la 25-30 °C şi menţinută pentru 24-36h. TEA (13,23g, 0,131 mol) şi Boc anhidridă (14,27g, 0,065 mol) suplimentare au fost adăugate şi amestecul a fost agitat încă 12-18h la 25-30 °C. Amestecul de reacţie a fost stins prin adăugarea lentă de apă (250 mL) la 10-20 °C în 1-2h. Stratul apos a fost separat şi extras cu DCM (125 mL x 2). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluţie apoasă 10% de NaCl (250 mL), uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid.* EtOAc (25 ml) a fost adăugat la solidul de culoare maro şi amestecul a fost agitat 10-15 min la 25-30 °C. Hexan (50,0mL) a fost adăugat încet la 25-30 °C, ceea ce a cauzat precipitarea unui solid. Amestecul a fost agitat pentru 30 până la 45 min la 25-30 °C. Solidul a fost filtrat, spălat cu hexan (12,5 mL) şi uscat sub vid 2-3h la 40-45 °C pentru a da (2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)carbamat de terţ-butil (26,68g, 70% randament). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (br s, 1H), 1,56 (s, 9H) ppm.

Etapa 2:

$Pd(dppf)Cl_2$ (7,54g, 10,3 mmol) şi TEA (15,64g, 154,5 mmol) au fost adăugate la un amestec de (2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)carbamat de terţ-butil (15g, 51,25 mmol) în etanol (300 mL) la 25-30 °C sub atmosferă de azot într-o sticlă Parr. Amestecul rezultat a fost agitat în hidrogenatorul Parr sub monoxid de carbon la presiune de 60 psi la 75-80 °C pentru 16-20h. Amestecul de reacţie a fost răcit la 25-30 °C. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celite şi spălat cu etanol (150 mL). Filtratele au fost concentrate *în vid* la 40-45 °C. Purificarea prin flash cromatografie (SiO_2, 0 până la 10% EtOAc în hexani) a dat 4-((terţ-butoxicarbonil)amino)-5-fluoropicolinat de etil (10g, 68%). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,95 (br s, 1H), 4,46 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm.

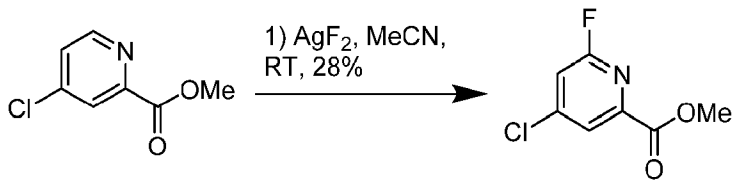
Etapa 3:

4-((terţ-butoxicarbonil)amino)-5-fluoropicolinat de etil (14g, 49,25 mmol) a fost agitat la temperatura ambiantă într-un amestec de TFA (56 mL) şi DCM (140 mL). După terminarea reacţiei, amestecul a fost concentrat *în vid* şi pH-ul soluţiei a fost ajustat la 8-9 prin adăugarea unei soluţii saturate de bicarbonat de sodiu. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil. Extractele organice au fost concentrate

în vid pentru a da 4-amino-5-fluoropicolinat de etil (7,53g, 83%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,50 (br s, 1H), 4,26 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 184,0648, găsit 184,84 $(M+1)^+$.

Intermediar I

4-cloro-6-fluoropicolinat de metil



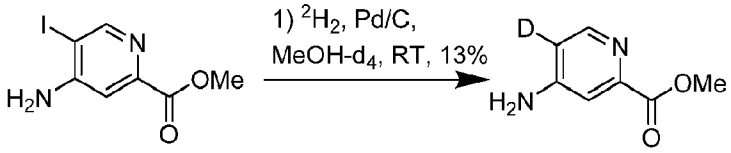
I

Etapa 1:

La un amestec agitat de 4-cloropiridin-2-carboxilat de metil (625 mg, 3,643 mmol) în acetonitril (15 mL) a fost adăugată fluorură de argint (1,7 g, 11,655 mmol) într-o porţie la temperatura camerei. Amestecul de reacţie a fost agitat la temperatura camerei 18 h. Fluorură de argint suplimentară (530 mg, 3,634 mmol) a fost adăugată şi agitarea a continuat încă 24 h. Amestecul de reacţie a fost turnat într-o soluţie apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (50 mL) şi acetat de etil (50 mL) şi filtrat printr-un strat de Celite. Extractele organice au fost spălate cu saramură (20 mL), uscate (Na_2SO_4) şi concentrate *în vid*. Purificarea prin flash cromatografie (25g SiO_2, 0 până la 100% EtOAc în heptan) a dat 4-cloro-6-fluoropicolinat de metil (200 mg, 28%) ca solid alb. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 8,03 (dd, J = 1,4, 0,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2,7, 1,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H) ppm.

Intermediar J

4-aminopicolinat-5-d de metil



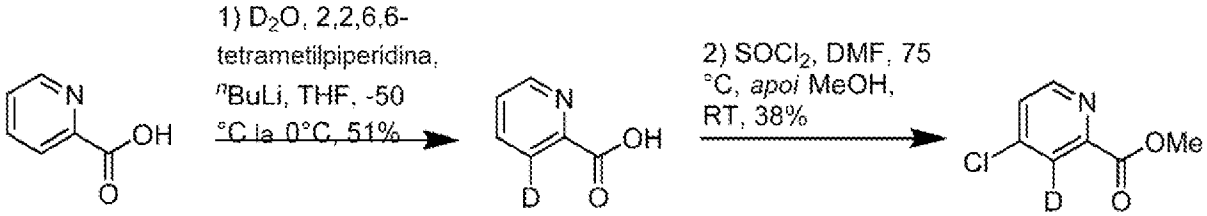
J

Etapa 1:

Un amestec de 4-amino-5-iodo-piridin-2-carboxilat de metil (1 g, 3,5965 mmol), K_2CO_3 (0,5 g, 3,6178 mmol) şi paladiu pe carbon (200 mg, 5 %g/g, 0,0940 mmol) în metanol-d4 (8 mL) a fost agitat la temperatura camerei sub o atmosferă de deuteriu gazos (balon) timp de 20 h. Amestecul a fost filtrat prin Celite, spălat cu metanol şi concentrat *în vid* pentru a da un solid alb. Purificarea prin cromatografie cu fază inversă (cartuş flash Biotage Isolera, 30 g, SiliaSep C18 Monomeric de 25 µm Silicycle, 0 până la 100% acetonitril conţinând 0,1% hidroxid de amoniu în apă care conţine 0,1% hidroxid de amoniu) pentru a da 4-amino-5-deuterio-piridin-2-carboxilat de metil (77 mg, 13%) ca solid alb. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,29 (br s, 2H), 3,77 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 153,0649, găsit 154,08 $(M+1)^+$.

Intermediar K

4-cloropicolinat-3-d de metil



K

Etapa 1:

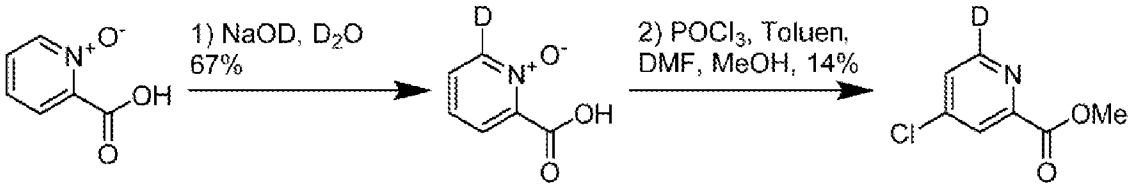
O soluţie de 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (3,442 g, 4,147 mL, 24,369 mmol) în THF (40 mL) a fost răcită la -50 °C. ^{n}BuLi (1,6M în hexani) (20,307 mL de 1,6 M, 32,492 mmol) a fost adăugat în picătură în 10 min. Amestecul de reacţie a fost agitat 5 min, apoi a fost adăugat acid piridin-2-carboxilic (1 g, 8,1229 mmol). După agitare 10 min, amestecul de reacţie a fost lăsat să se încălzească la 0 °C şi a fost adăugat oxid de deuteriu (813,40 mg, 0,813 mL, 40,614 mmol). Amestecul de reacţie a fost agitat timp de 30 min. Amestecul a fost concentrat *în vid* pentru a da un solid maro pal care a fost agitat într-un amestec 9:1 de DCM şi MeOH (20 mL) timp de 30 min. Solidul a fost filtrat şi filtratele au fost concentrate *în vid* pentru a da o primă recoltă de acid 3-deuteriopiridin-2-carboxilic (353 mg, 32%) . Solidul a fost supus o a doua oară la acelaşi tratament pentru a da o a doua recoltă de acid 3-deuteriopiridin-2-carboxilic (214 mg, 19%). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,53 (q, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H) ppm. 93% încorporare de deuteriu observată prin RMN.

Etapa 2:

DMF (47,200 mg, 0,05 mL, 0,6457 mmol) a fost adăugată la 45 °C la o soluţie de clorură de tionil (1,957 g, 1,2 mL, 16,451 mmol). A fost adăugat acid 3-deuteriopiridin-2-carboxilic (400 mg, 3,0617 mmol) şi amestecul de reacţie a fost încălzit la 75 °C pentru 16 h. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura camerei şi a fost adăugat toluen (1 mL). Amestecul a fost concentrat *în vid* şi acelaşi procedeu a fost repetat. Metanol a fost adăugat şi amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 minute apoi concentrat *în vid.* Reziduul a fost partiţionat între o soluţie apoasă saturată de carbonat acid de sodiu (3 mL) şi acetat de etil. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil şi extractele organice combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate şi concentrate *în vid.* Purificarea prin flash cromatografie (cartuş flash Biotage Isolera, 25 g, SiliaSep 25 µm Silicycle, 30% până la 100% acetat de etil în heptan) a dat 4-cloro-3-deuterio-piridin-2-carboxilat de metil (210 mg, 38%) ca solid maro pal. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H) ppm.

Intermediar L

4-cloropicolinat-6-d de metil



Etapa 1:

Un amestec de 2-carboxipiridină 1-oxid (2,94 g, 21,135 mmol) şi deuteroxid de sodiu (5 mL de 40 %m/v soluţie în apă, 46,493 mmol) în apă deuterată (5 mL) a fost agitat la 80 °C timp de 4 ore. Amestecul de reacţie a fost răcit la temperatura ambiantă. Amestecul a fost turnat în acid clorhidric concentrat (6 mL) la 0 °C şi solidul a fost colectat prin filtrare. Filtratul a fost acidulat la pH 1 cu acid clorhidric concentrat şi solid suplimentar a fost colectat prin filtrare. Solidele au fost combinate pentru a da 2-carboxipiridină 1-oxid-6-d (2,08 g, 67%) ca solid alb. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 18,67 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H) ppm. 95% încorporare de deuteriu observată prin RMN.

Etapa 2:

$POCl_3$ (822,50 mg, 0,5 mL, 5,3642 mmol) a fost adăugat la un amestec agitat de toluen (2,5 mL) şi DMF (5 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost răcit la 0 °C şi 2-carboxipiridină 1-oxid-6-*d* (150 mg, 1,0170 mmol) a fost adăugată. Amestecul de reacţie a fost agitat pentru 5 min la 0 °C apoi, pentru încă 18 h la temperatura ambiantă. Amestecul a fost concentrat *în vid* până la aproximativ 50% din volumul său. Metanol (5 mL) a fost adăugat, şi amestecul a fost din nou concentrat *în vid* până la aproximativ 50% din volumul său. Soluţia obţinută a fost adăugată la o soluţie apoasă saturată de NaHCOs (20 mL) şi extrasă cu acetat de etil (3 x 10 mL). Extractele organice au fost spălate cu saramură (10 mL), uscate (Na_2SO_4), filtrate şi concentrate *în vid.* Materialul brut a fost combinat cu un alt lot de aceeaşi scară. Purificarea prin flash cromatografie (cartuş flash Biotage Isolera, 12 g, SiliaSep 25 µm Silicycle, 0 până la 50% acetat de etil în heptan) a dat 4-cloropicolinat-6-d de metil (29 mg, 14%) ca ulei incolor. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,01 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 172,015, găsit 173,01 $(M+1)^+$; Timp de retenţie: 1,15 minute.

Exemplul 34

Test de detectare a E-VIPR şi măsurarea proprietăţilor de inhibare a Nav

Canalele ionice de sodiu sunt proteine dependente de tensiune care pot fi activate prin inducerea unor modificări ale tensiunii membranei prin aplicarea câmpurilor electrice. Instrumentul de stimulare

electrică și metodele de utilizare, denumite E-VIPR, sunt descrise în publicația internațională nr. WO 2002/008748 A3 și C.-J. Huang și colab. Caracterizarea blocanților canalelor de sodiu dependente de tensiune prin stimulare electrică și detectarea prin fluorescență a potențialului de membrană, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006). Instrumentul cuprinde un dispozitiv de manipulare a plăcilor de microtitrare, un sistem optic pentru excitarea colorantului cumarină în timp ce se înregistrează simultan emisiile de cumarină și oxonol, un generator de forme de undă, un amplificator controlat de curent sau tensiune și perechi de electrozi paraleli care sunt introduși în godeurile plăcii de testare. Sub control computerizat integrat, acest instrument transmite protocoale de stimul electric programate de utilizator celulelor din godeurile plăcii de microtitrare.

Cu 16-20 cu ore înainte de efectuarea testului E-VIPR, celule HEK care exprimă o formă trunchiată de Nav 1.8 uman cu activitate de canal completă au fost însămânțate în plăci de microtitrare cu 384 de godeuri, pre-acoperite cu matrigel, la o densitate de 25.000 de celule per godeu. 2,5-5% virus KIR2.1 Bacmam a fost adăugat la suspensia finală de celule înainte de însămânțare în plăcile de celule. Celulele HEK au fost crescute în mediu de Eagle modificat de Dulbecco (DMEM) suplimentat cu 10% FBS (ser fetal bovin, calificat; Sigma #F4135), 1% NEAA (aminoacizi ne-esențiali, Gibco #11140), 1% HEPES (Gibco # 15630), 1% Pen-Strep (Penicilină-Streptomicină; Gibco #15140) și 5 μg/ml Blasticidin (Gibco #R210-01). Celulele au fost extinse în baloane de cultură celulară cu capac ventilate, cu 90-95% umiditate și 5% CO_2.

Reactivi și soluții stoc:

100 mg/mL Pluronic F-127 (Sigma #P2443), în DMSO uscat

Plăci pentru compus: Corning cu 384 de godeuri din polipropilenă cu fund rotund #3656

Plăci pentru celule: plăci tratate pentru cultură de țesut cu 384 de godeuri (Greiner #781091-1B)

Virus KIR 2.1 Bacmam 2.5-5% (produs intern), preparat așa cum este descris în secțiunea 3.3 din J. A. Fornwald și colab., Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016)). Concentrația utilizată poate depinde de titrul viral al fiecărui lot.

$DiSBAC_6(3)$ 5 mM, un acceptor de oxonol sensibil la tensiune (Număr CAS 169211-44-3; 5-[3-(1,3-dihexilhexahidro-4,6-dioxo-2-tioxo-5-pirimidinil)-2-propen-1-iliden]-1,3-dihexildihidro-2-tioxo-4,6(1H,SH)-pirimidindionă), în DMSO uscat. Prepararea $DiSBAC_6(3)$ este analoagă cu a $DiSBAC_4(3)$ așa cum este descris în Sesizarea tensiunii prin transfer de energie de fluorescență la rezonanță în celule singulare, Gonzalez,, J.E. și Tsien, R.Y. (1995) Biophys. J. 69, 1272-1280.

CC2-DMPE 5 mM, un donor FRET de fosfolipidă cumarină legată de membrană disponibil comercial (numărul de catalog ThermoFisher Scientific K1017, Număr CAS 393782-57-5; acid tetradecanoic, 1,1'-[(1R)-1-[8-(6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)-3-hidroxi-3-oxido-8-oxo-2,4-dioxa-7-aza-3-fosfaoct-1-il]-1,2-etandiil]ester) a fost preparat în DMSO uscat. Vezi, de asemenea, Indicatori îmbunătățiți ai potențialului membranei celulare care utilizează transferul de energie de fluorescență la rezonanță, Gonzalez, J.E. și Tsien, R.Y. (1997) Chem. Biol. 4, 269-277.

Compusul de suprimare a fondului de testare a tensiunii (VABSC-1) este preparat în H_2O (89-363 mM, interval utilizat pentru a menține solubilitatea)

Ser uman (HS, Millipore #S1P1-01KL sau Sigma SLBR5469V și SLBR5470V ca amestec 50%/50%, pentru concentrația finală de 25%)

Tampon Bath1:

Clorură de sodiu 160 mM (9,35 g/L), Clorură de potasiu, 4,5 mM (0,335 g/L), Glucoză 10 mM (1,8 g/L), Clorură de magneziu (Anhidră) 1 mM (0,095 g/L), Clorură de calciu 2 mM (0,222 g/L), HEPES 10 mM (2,38 g/L) în apă.

Tampon Bath1 Na/TMA Cl:

Clorură de sodiu 96 mM (5,61 g/L), Clorură de potasiu 4,5 mM (0,335 g/L), Tetrametilamoniu (TMA)-Cl 64 mM (7,01 g/ L), Glucoză 10 mM (1,8 g/L), Clorură de magneziu (Anhidră) 1 mM (0,095 g/L), Clorură de calciu 2 mM (0,222 g/L) HEPES 10 mM (2,38 g/L) în apă.

Soluție Colorant Hexil (concentrație 2X):

Tampon Bath1 conținând 0,5% β-ciclodextrină (făcut proaspăt înainte de fiecare utilizare, Sigma #C4767), 8 μM CC2-DMPE și 2 μM $DiSBAC_6(3)$. Soluția a fost făcută prin adăugare de 10% Pluronic F127 stoc egal cu volume combinate de CC2-DMPE și $DiSBAC_6(3)$. Ordinea de preparare a fost mai întâi amestecarea Pluronic și CC2-DMPE, apoi se adaugă $DiSBAC_6(3)$, apoi în timp ce se vortexează se adaugă Bath1/β-Ciclodextrină.

Tampon Încărcare Compus (concentrație 2X): Tampon Bath1 NalTMA Cl conținând HS (omis în experimente rulate în absența serului uman (HS))50%, VABSC-1 1 mM, BSA 0,2 mg/ml (în Bath-1), KCl 9 mM, DMSO 0,75%.

Protocol de Test (7 Etape cheie):

1) Pentru a atinge concentrația finală în fiecare godeu, 400 nL din fiecare compus au fost pre-spotați (în DMSO pur) în plăci de compus de polipropilenă la 250x concentrația finală dorită de la o concentrație stoc intermediară de 0,075 mM, într-un răspuns la doză de 11 puncte, diluare de 3 ori, rezultând o doză superioară de concentrație finală de 300 nM în placa celulară. Controlul cu vehicul (DMSO curat) și control pozitiv (un inhibitor al $Na_V1.8$, 25 µM final în test în DMSO) au fost adăugate manual la coloanele cele mai exterioare ale fiecărei plăci. Placa cu compus a fost umplută cu 45 µL pe godeu de tampon de încărcare a compusului rezultând o diluare de 250 de ori a compusului după un transfer de compus 1:1 în placa celulară (vezi Etapa 6). Concentrația finală de DMSO pentru toate godeurile din test a fost de 0,625% (0,75% DMSO a fost suplimentat cu tamponul de încărcare a compusului pentru o concentrație finală de DMSO de 0,625%). Acest protocol de diluare al testului a fost ajustat pentru a permite testarea unui interval de doză mai mare în prezența HS sau dacă volumul final al testului a fost modificat.

2) S-a preparat soluția de colorant hexil.

3) S-au preparat plăci cu celule. În ziua testului, mediul a fost aspirat, iar celulele au fost spălate de trei ori cu 80 µL de tampon Bath-1, menținând 25 µL volum rezidual în fiecare godeu.

4) 25 µL per godeu de Soluție de colorant Hexyl au fost distribuiți în plăcile cu celule. Celulele au fost incubate timp de 20 de minute la temperatura camerei sau în condiții ambientale în întuneric.

5) 45 µL per godeu de tampon de încărcare compus au fost distribuiți în plăci de compus.

6) Plăcile de celule au fost spălate de trei ori cu 80 µL per godeu de tampon Bath-1, lăsând 25 µL volum rezidual. Apoi, 25 µL per godeu din placa cu compus au fost transferați pe fiecare placă cu celule. Amestecul a fost incubat timp de 30 de minute la temperatura camerei/condiții ambiante.

7) Placa cu celule care conține compus a fost citită pe E-VIPR utilizând amplificator controlat de curent pentru a furniza impulsuri de undă de stimulare folosind o formă de undă bifazică simetrică. Protocoalele de stimul electric programate de utilizator au fost de 1,25-4 Amperi și lățimea impulsului de 4-6 milisecunde (în funcție de compoziția electrodului) au fost furnizate la 10 Hz timp de 10 secunde. A fost efectuată o înregistrare pre-stimul pentru fiecare godeu timp de 0,5 secunde pentru a obține intensitățile de bază nestimulate. Forma de undă stimulatoare a fost urmată de 0,5 secunde de înregistrare post-stimulare pentru a examina relaxarea la starea de repaus. Toate răspunsurile E-VIPR au fost măsurate la o rată de achiziție de 200 Hz.

Analiza Datelor:

Datele au fost analizate și raportate ca rapoarte normalizate ale intensităților de emisie măsurate în canalele 460 nm și 580 nm. Răspunsul în funcție de timp a fost raportat ca rapoartele obținute utilizând formula următoare:

$$R(t) = \frac{\{intensitate_{460\ nm}\}}{\{intensitate_{580\ nm}\}}$$

Datele au fost reduse și mai mult prin calcularea valorii inițiale (R_i) și final (R_f) rapoarte. Acestea au fost valorile medii ale raportului în timpul unei părți sau întregii perioade de pre-stimulare și în timpul punctelor de eșantionare în timpul perioadei de stimulare. Raportul de fluorescență (R_f/R_i) a fost apoi calculată și raportată în funcție de timp.

Răspunsurile de control au fost obținute prin efectuarea de teste în prezența controlului pozitiv și în absența agenților farmacologici (control negativ cu vehicul DMSO). Răspunsuri la controalele negative (*N*) și pozitive (*P*) au fost calculate ca mai sus. Activitatea % a antagonistului compusului *O* a fost definită apoi ca:

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

unde X este raportul de răspuns al compusului de testat. Folosind acest protocol de analiză, au fost trasate curbele de răspuns la doză și valori IC_{50} au fost generate pentru diverși compuși ai prezentei invenții, așa cum este raportat mai jos în Tabelele 1 și 2.

Tabelul 1. Valori IC_{50} ale compușilor invenției generate în prezența Serului uman în Testul E-VIPR(A = IC_{50} < 0,01 µM; B = 0,1 µM > IC_{50} ≥ 0,01 µM; C = 1 µM > IC_{50} ≥ 0,1 µM; D = IC_{50} ≥ 1 µM)

Comp #	IC_{50} (µM)
1	B
2	C
3a	D

Comp #	IC_{50} (μM)
3b	A
4	D
5	B
6	D
7	A
8	D
9	A
10	D
11	A
12	D
13	B
14	D
15	A
16	D
17	A
18	A
19	A
20	D
21	D
22	B
23	B
24	D
25	A
26	A
27	B
28	B
29	D
30	C
31	D
32	A
33	C
34	D
35	C
36	D
37	C
38	D
39	C
40	D
41	B
44	A
45	B
46	D
47	B
51	D
52	A
53	A
54	C
55	A
56	A
57	D
58	D
59	D
60	B
61	C

Comp #	IC_{50} (μM)
63	D
64	B
65	D
66	C
67	D
68	B
69	D
70	D
71	D
72	B
73	D
74	B
75	D
76	C
77	D
78	B
79	D
80	D
81	C
82	D
83	C
84	D
85	D
86	D
87	C
88	D
89	A
90	D
91	C
92	D
93	A
94	A
95	D
96	D
97	D
98	D
99	D
100	D
101	D
102	D
103	D
104	D
105	B
106	D
107	D
108	C
109	D
110	C
111	D
112	C
113	B
115	A
116	A
137	D

Comp #	IC_{50} (μM)
138	B
146	B
150	D
151	B

Tabelul 2. Valori IC_{50} ale compuşilor invenţiei Generate în absenţa Serului uman în Testul E-VIPR (A = IC_{50} < 0,01 μM; B = 0,1 μM > IC_{50} ≥ 0,01 μM; C = 1 μM > IC_{50} ≥ 0,1 μM; D = IC_{50} ≥ 1 μM)

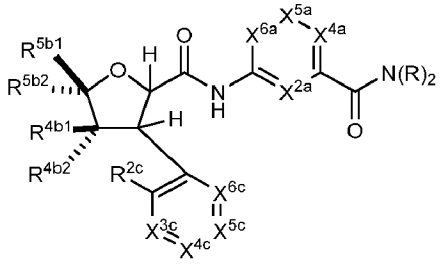
Comp #	IC_{50} (μM)
42	A
43	C
50	B
114	B
117	B
118	A
119	A
120	B
121	A
122	A
123	A
124	A
126	A
127	A
128	A
128	B
129	A
131	D
132	A
133	B
134	C
135	D
136	A
139	D
140	B
141	D
147	A
148	A
149	A
152	A

(56) Referinţe bibliografice citate în raportul de documentare:

- M. F. JARVIS ET AL: "From the Cover: A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 104, no. 20, 15 May 2007 (2007-05-15), pages 8520 - 8525, XP055030736, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0611364104
- US-A1- 2019 016 671

(57) Revendicări:

1. Un compus cu formula (I)



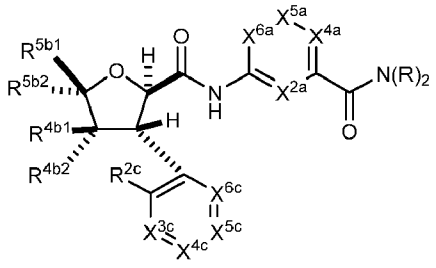
I

,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
X^{2a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{2a};
X^{4a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{4a};
X^{5a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{5a};
X^{6a} este N, N^+-O^-, sau C-R^{6a};
fiecare R este în mod independent H sau alchil C_1-C_6;
R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, şi R^{6a} sunt fiecare în mod independent H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
X^{3c} este N sau C-R^{3c};
X^{4c} este N sau C-R^{4c};
X^{5c} este N sau C-R^{5c};
X^{6c} este N sau C-R^{6c};
R^{2c} este H, OH, halo, alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, sau -L^1-L^2-(cicloalchil C_3-C_6), în care cicloalchil menţionat este substituit opţional cu 1-2 halo;
L^1 este o legătură sau O;
L^2 este o legătură sau alchilen C_1-C_6;
R^{3c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
R^{4c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
R^{5c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6 şi
R^{6c} este H, halo, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
cu condiţia că nu mai mult de două dintre X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, şi X^{6a} sunt N sau N^+-O^-; şi
cu condiţia că nu mai mult de una dintre X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, şi X^{6c} sunt N.

2. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:
x^{2a} este C-R^{2a};
X^{5a} este C-R^{5a};
X^{6a} este C-R^{6a};
R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6
X^{3c} este C-R^{3c};
X^{4c} este C-R^{4c};
X^{5c} este C-R^{5c};
X^{6c} este C-R^{6c}; şi
R^{2c} este H, OH, halo, alchil C_1-C_6, haloalchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6.

3. Compusul conform revendicării 1 sau 2, în care compusul are formula (I-A)

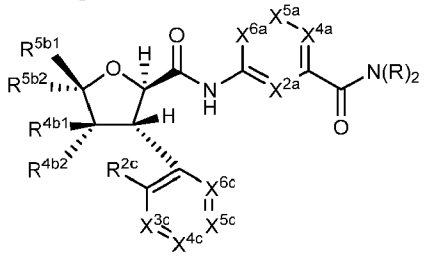


I-A

,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

4. Compusul conform revendicării 1 sau 2, în care compusul are formula (I-B)



I-B

,

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

5. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-4, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

(a) X^{4a} este C-R^{4a} şi R^{4a} este H sau halo; sau în care X^{4a} este N; şi/sau

(b) fiecare R este H sau CH_3, opţional în care fiecare R este H; şi/sau

(c) X^{2a} este C-R^{2a}; şi R^{2a} este H, halo, sau alchil C_1-C_6, opţional în care X^{2a} este C-R^{2a}; şi R^{2a} este H; şi/sau

(d) X^{5a} este C-R^{5a}; şi R^{5a} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; opţional în care X^{5a} este C-R^{5a}; şi R^{5a} este H; şi/sau

(e) X^{6a} este C-R^{6a}; şi R^{6a} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; opţional în care X^{6a} este C-R^{6a}; şi R^{6a} este H; şi/sau

(f) R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau cicloalchil C_3-C_6; sau R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_1-C_6; sau R^{4b1} şi R^{4b2} sunt fiecare în mod independent H sau CH_3; sau R^{4b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{4b2} este H; sau R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este alchil C_1-C_6; sau R^{4b1} este CH_3, şi R^{4b2} este H; sau R^{4b1} este H, şi R^{4b2} este CH_3; şi/sau

(g) R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, alchil C_1-C_6, sau haloalchil C_1-C_6 sau R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent alchil C_1-C_6 sau haloalchil C_1-C_6 sau R^{5b1} şi R^{5b2} sunt fiecare în mod independent H, CH_3, sau CF_3; sau R^{5b1} este alchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este haloalchil C_1-C_6 sau R^{5b1} este haloalchil C_1-C_6, şi R^{5b2} este alchil C_1-C_6; sau R^{5b1} este CH_3, şi R^{5b2} este CF_3; sau R^{5b1} este CF_3, şi R^{5b2} este CH_3; şi/sau

(h) R^{2c} este OH, alcoxi C_1-C_6, sau haloalcoxi C_1-C_6; şi/sau

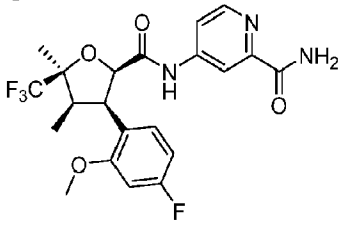
(i) X^{3c} este C-R^{3c}, opţional în care R^{3c} este H, halo, sau alchil C_1-C_6; şi/sau

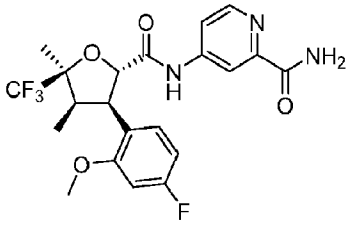
(j) X^{4c} este C-R^{4c}; şi R^{4c} este H, halo, sau haloalchil C_1-C_6, opţional în care R^{4c} este halo; şi/sau

(k) X^{5c} este C-R^{5c}; şi R^{5c} este H sau halo, opţional în care R^{5c} este H; şi/sau

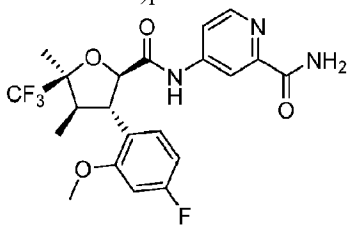
(l) X^{6c} este C-R^{6c}; şi R^{6c} este H sau halo, opţional în care R^{6c} este H.

6. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul este selectat dintre:

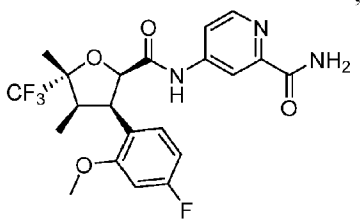




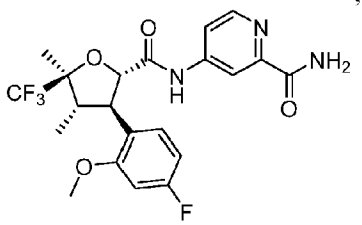
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



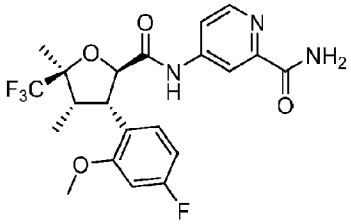
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



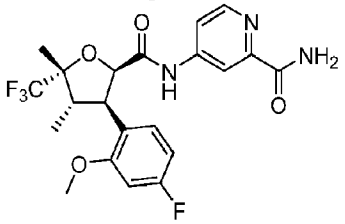
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

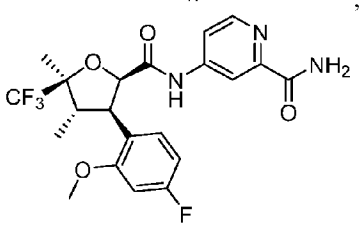


4-((2R,3S,4S,5S)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

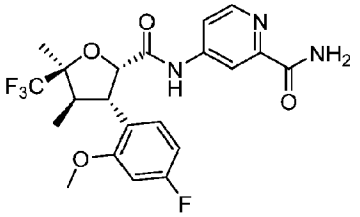


4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

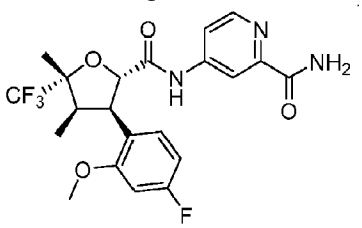
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



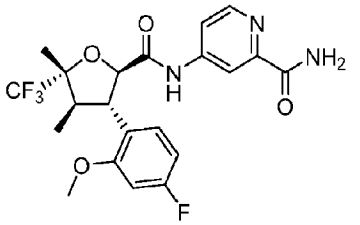
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



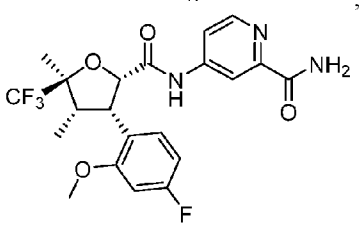
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



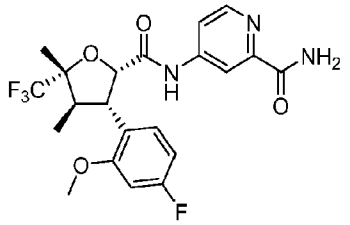
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



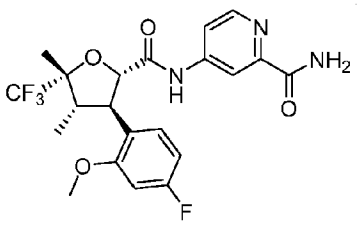
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



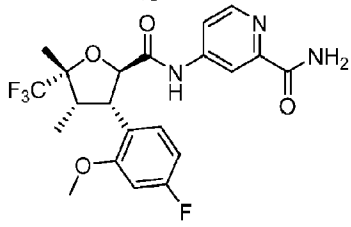
4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



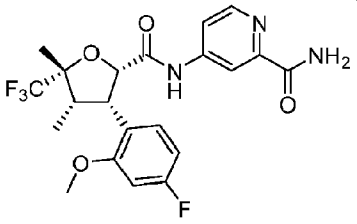
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



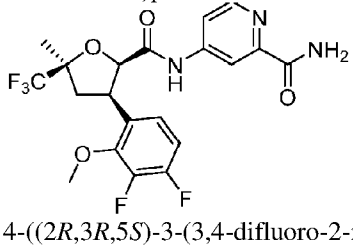
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



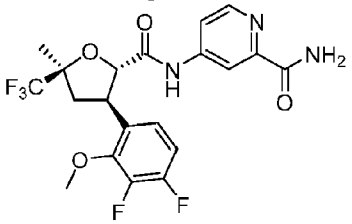
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



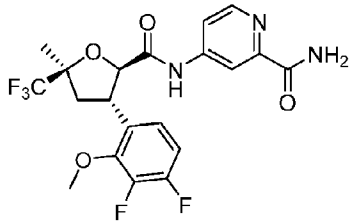
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



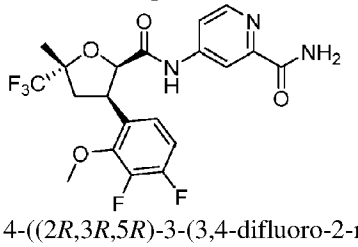
4-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



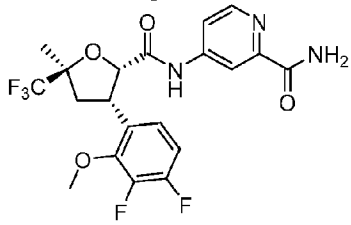
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



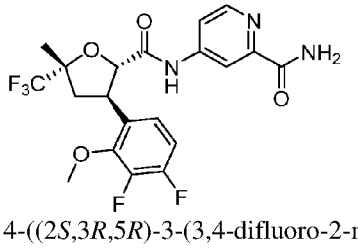
4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



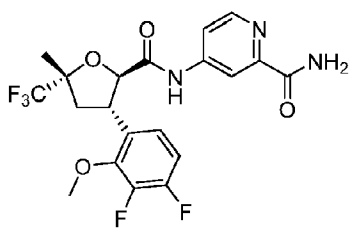
4-((2*R*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

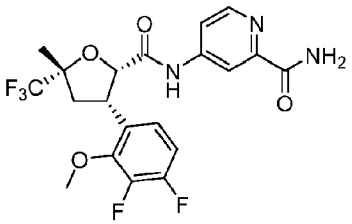


4-((2*S*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

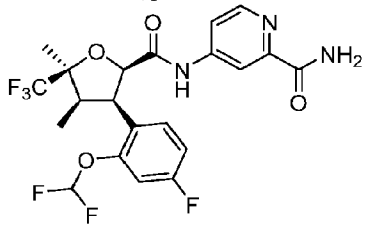


4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

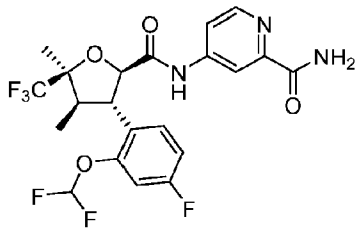




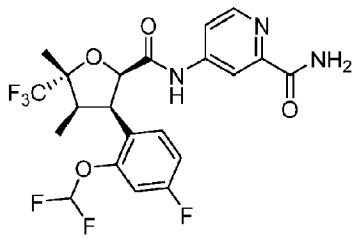
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



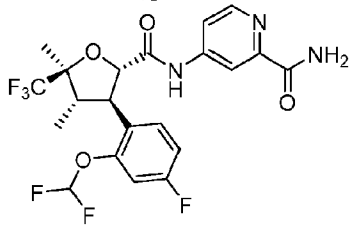
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



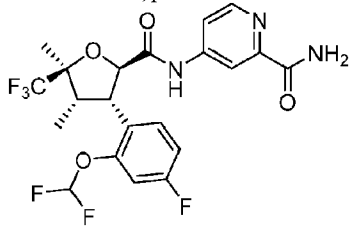
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

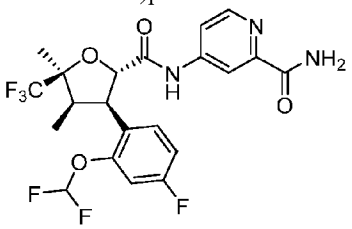


4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

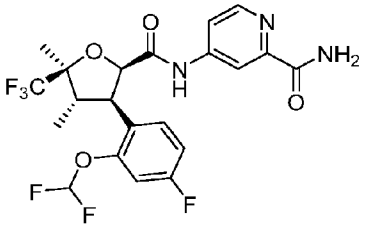


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-

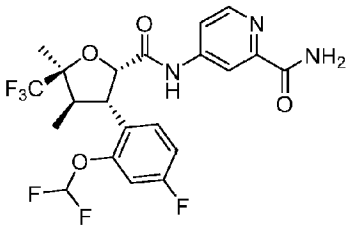
4-((2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



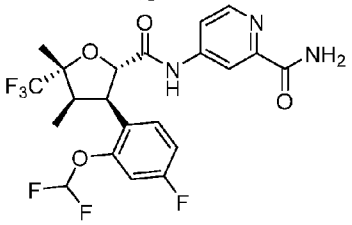
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



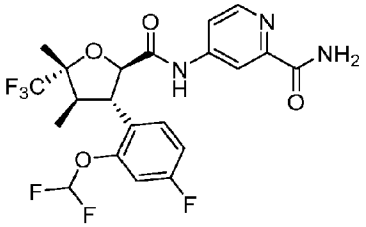
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

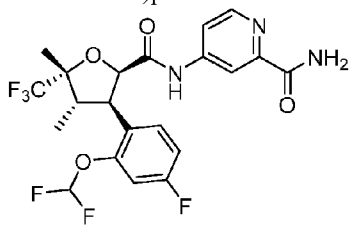


4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

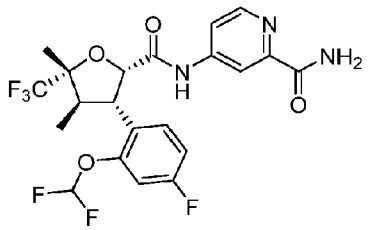


4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-

4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

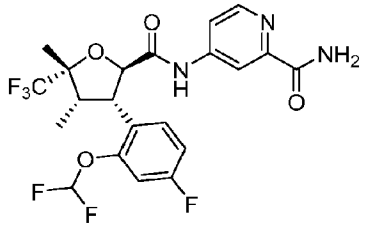


4-((2*R*,3*R*,4S,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

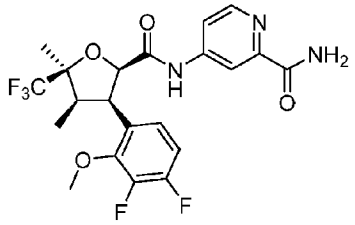


4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

,

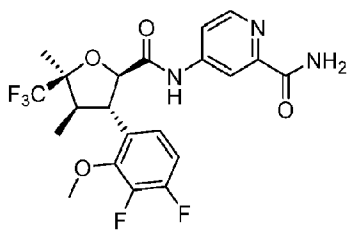


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



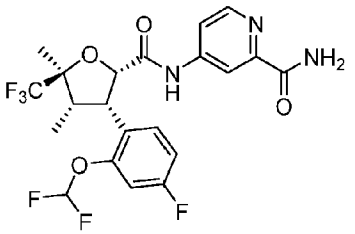
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

,

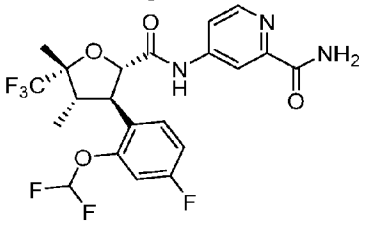


4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

,

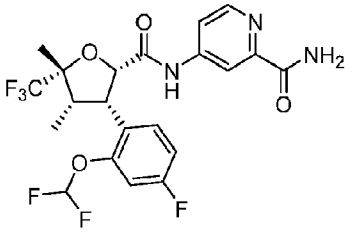


4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



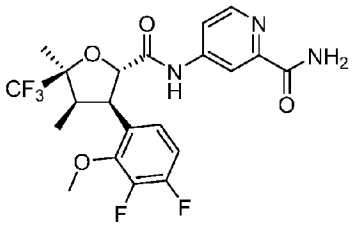
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

,



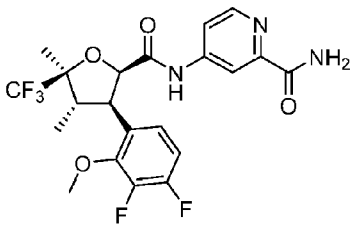
4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

,

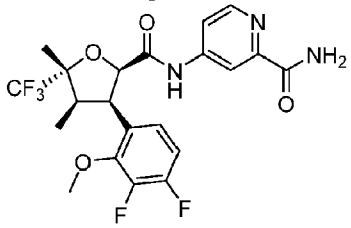


4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

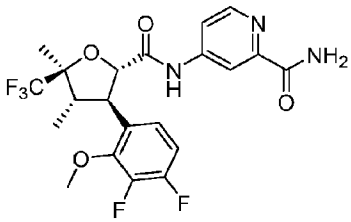
,



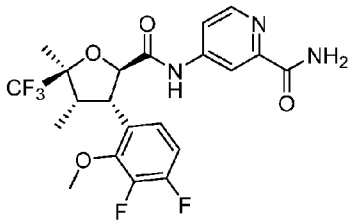
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



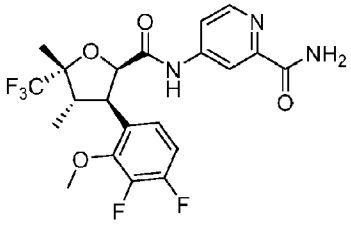
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



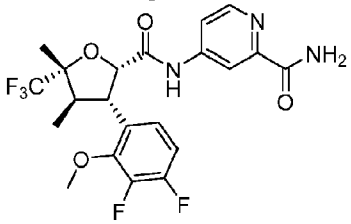
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

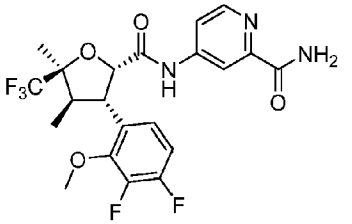


4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

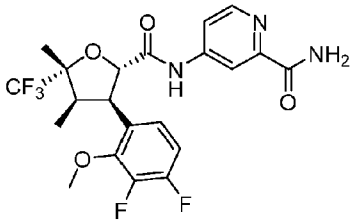


4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-

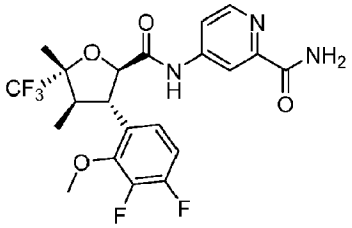
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



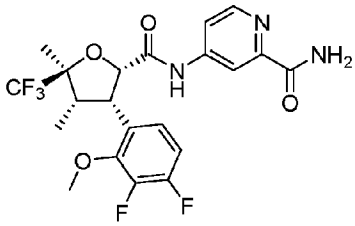
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



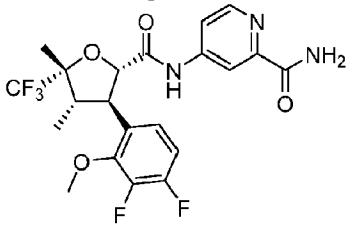
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



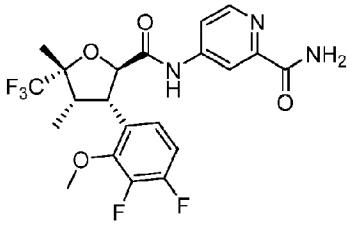
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

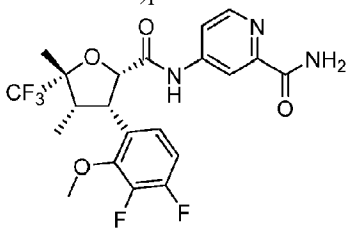


(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

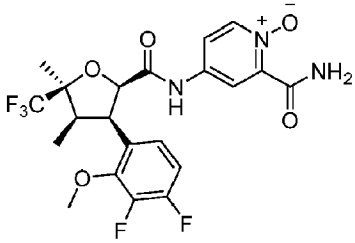


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

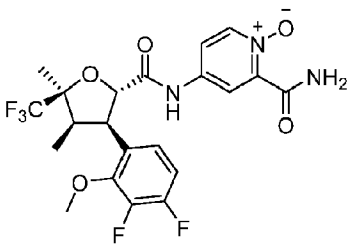
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



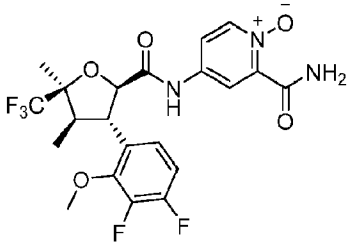
4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



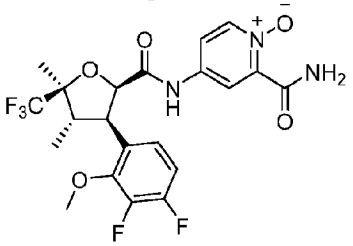
2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



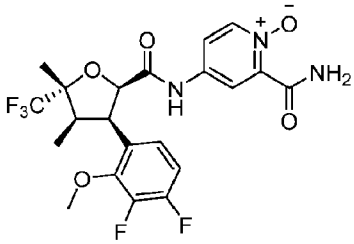
2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5`*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



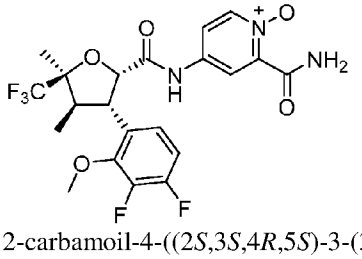
2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



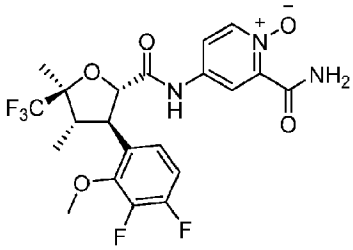
2-carbamoil-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

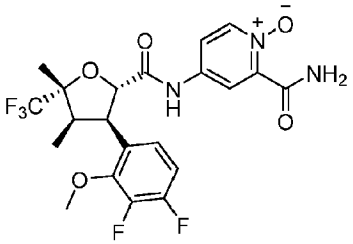


2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

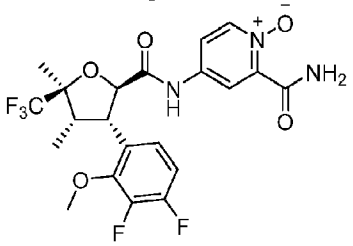


2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

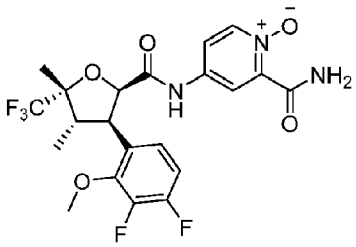




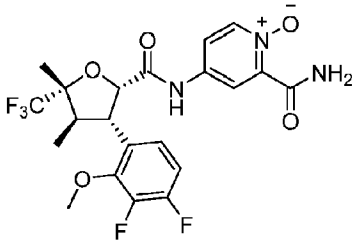
2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



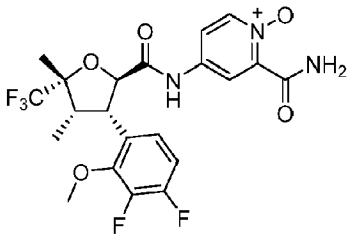
2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

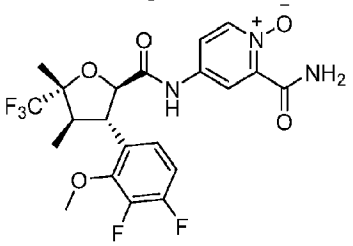


2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

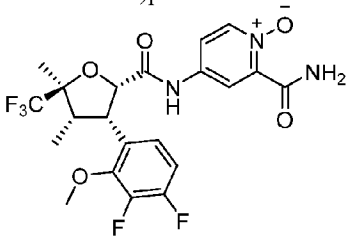


2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

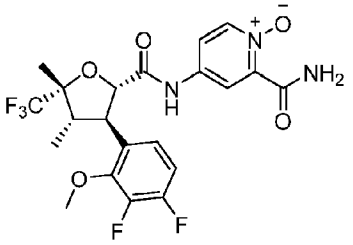
2-carbamoil-4-((2*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



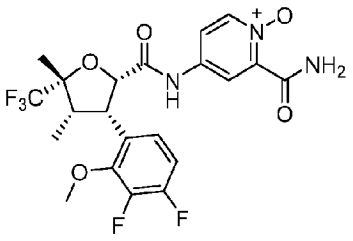
2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



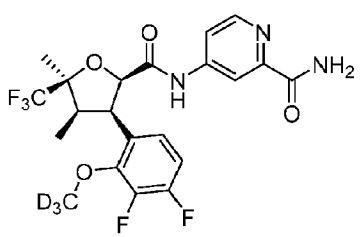
2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



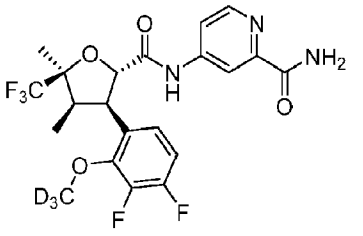
2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



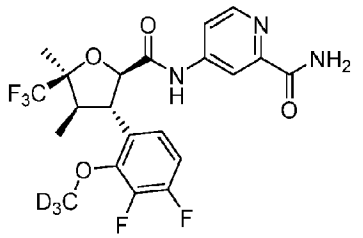
2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



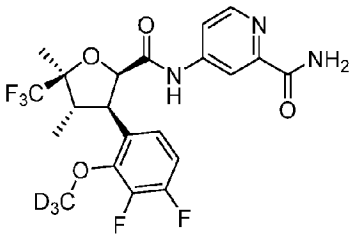
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



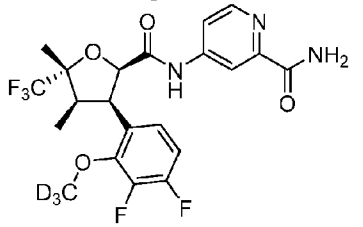
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



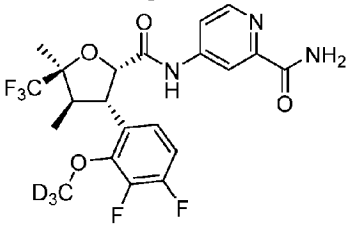
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



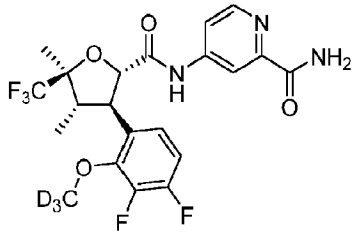
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



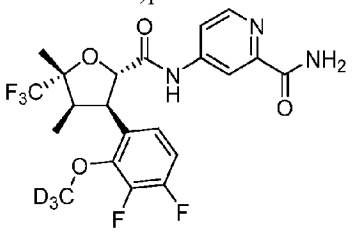
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



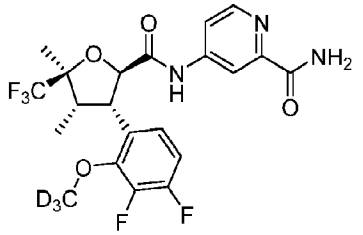
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



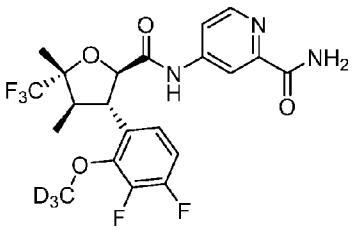
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



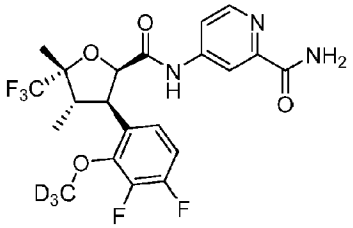
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



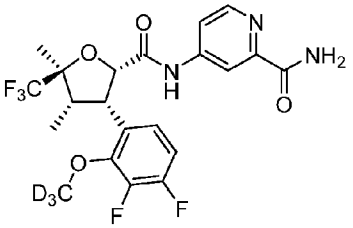
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



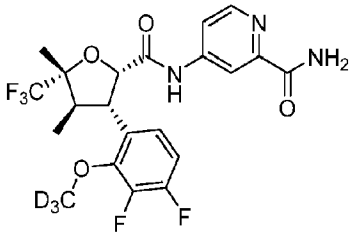
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



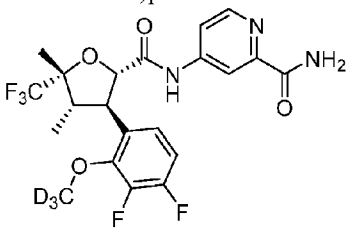
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



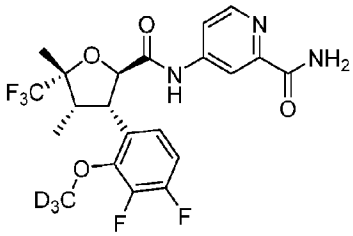
4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



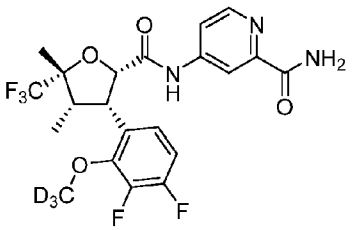
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



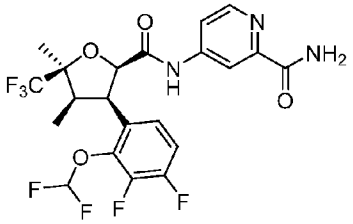
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



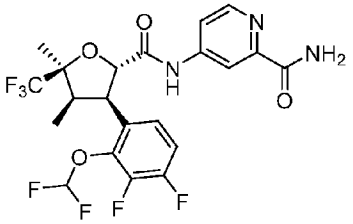
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



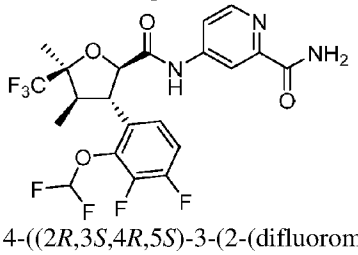
4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



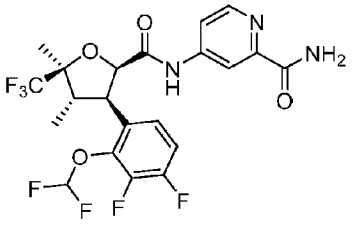
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



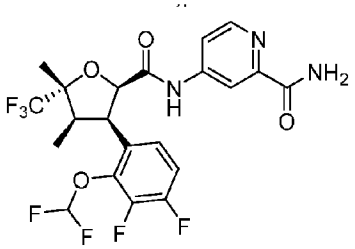
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



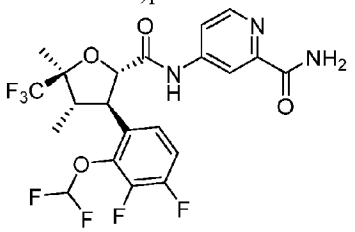
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



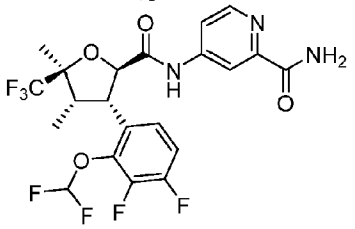
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



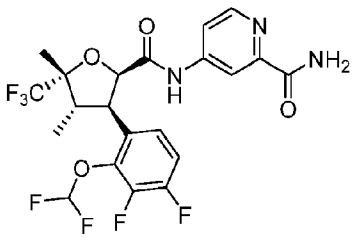
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



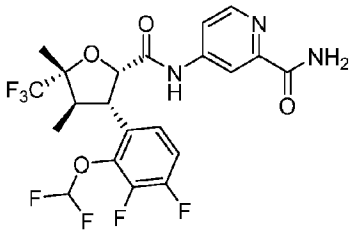
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



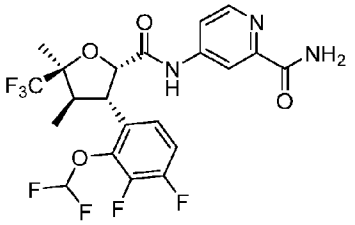
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



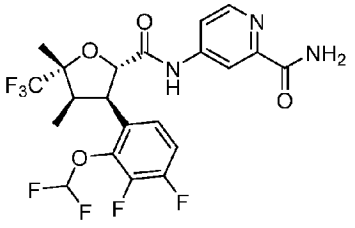
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



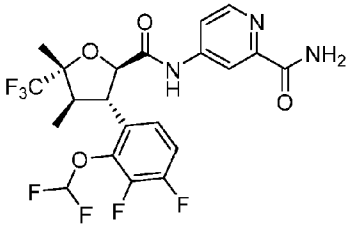
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



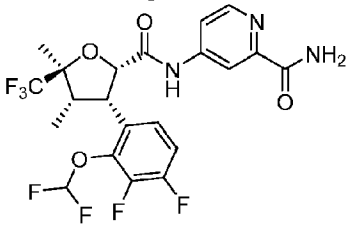
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



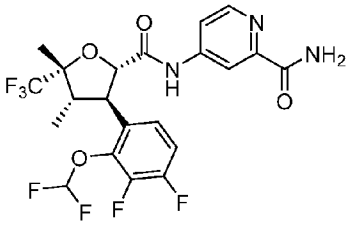
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



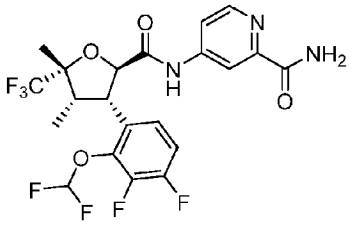
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



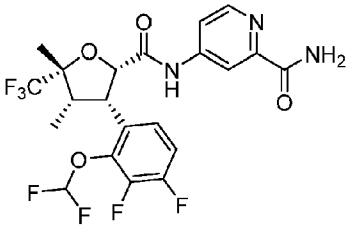
4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



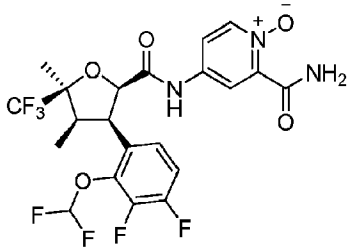
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

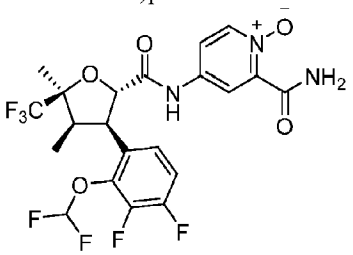


4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



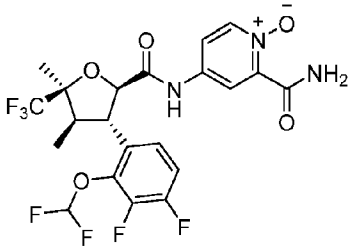
2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

,

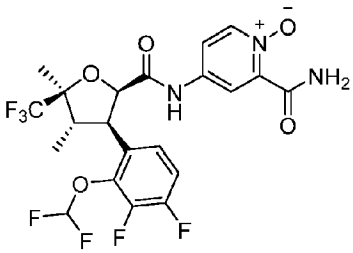


2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

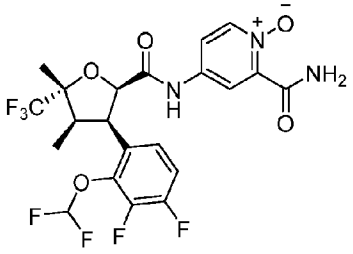
,



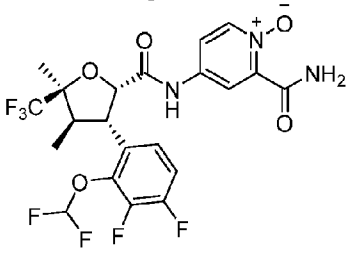
2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



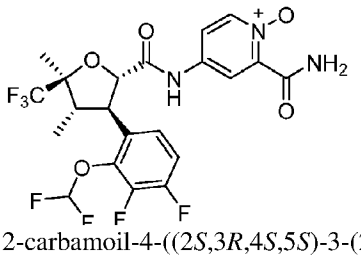
2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



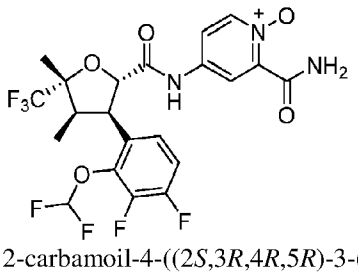
2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

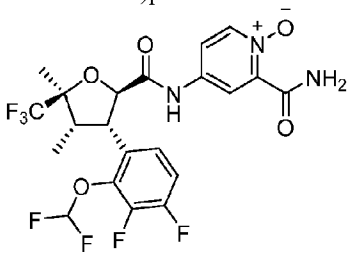


2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-

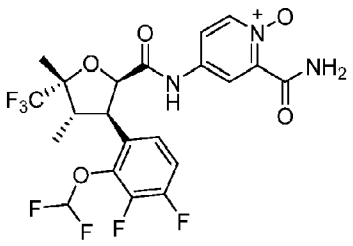


2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-

(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

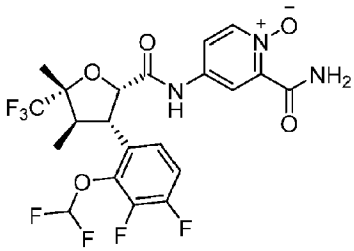


2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

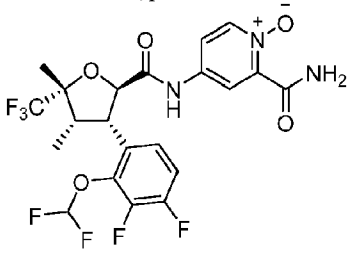


2-carbamoil-4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

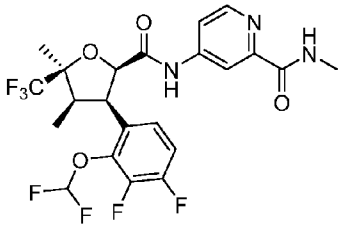
,



2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

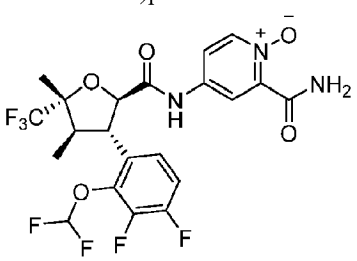


2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

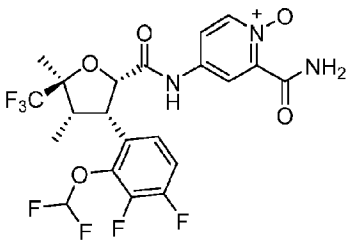


(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

,

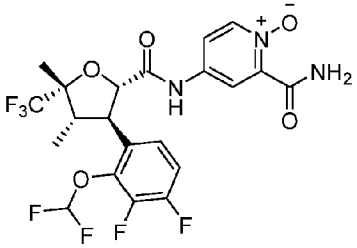


2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



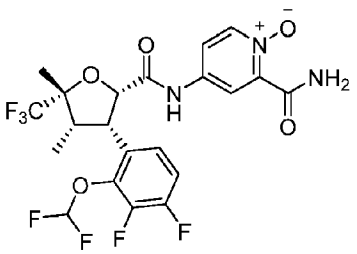
2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

,

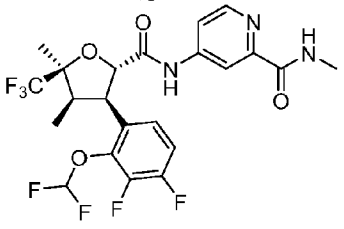


2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

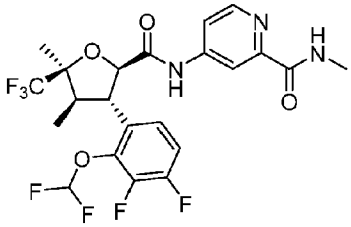
,



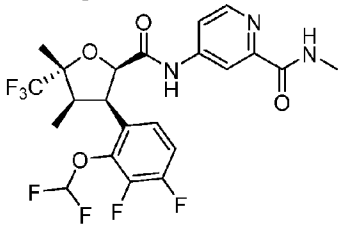
2-carbamoil-4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



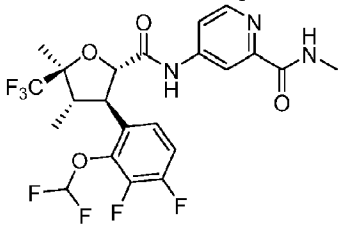
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-N-metilpicolinamidă



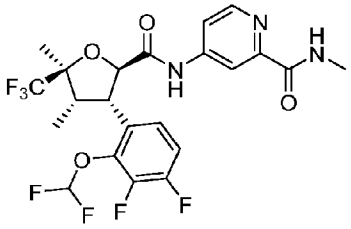
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă



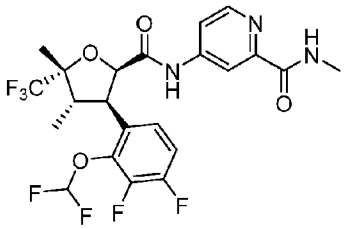
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă



4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-N-metilpicolinamidă

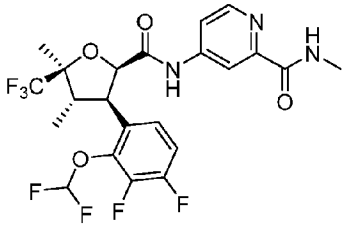


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-N-metilpicolinamidă

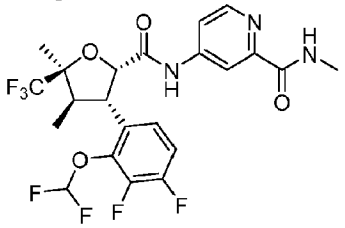


4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-

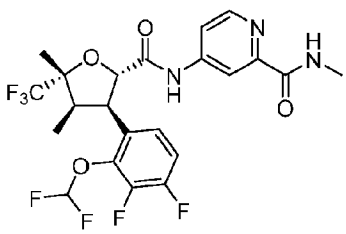
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă



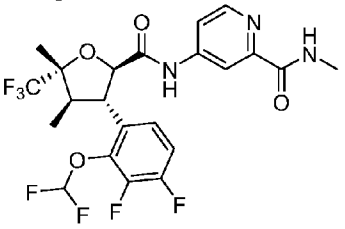
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă



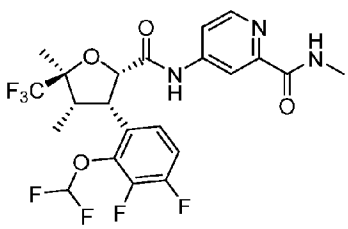
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-N-metilpicolinamidă



4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă

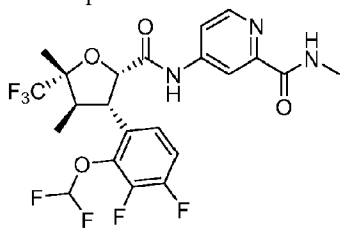


4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-N-metilpicolinamidă

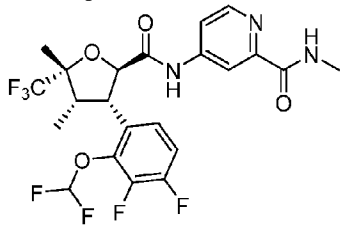


4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-

(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-N-metilpicolinamidă

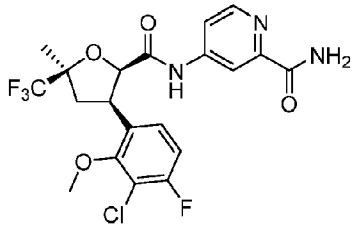


4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-N-metilpicolinamidă



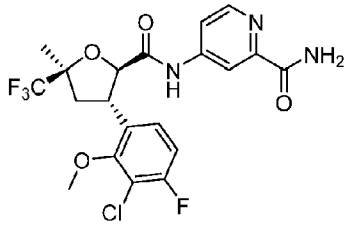
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-N-metilpicolinamidă

,

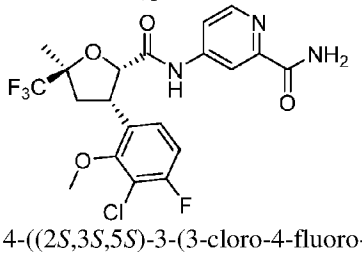


4-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

,



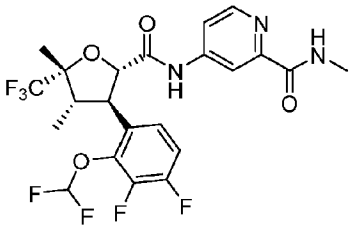
4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



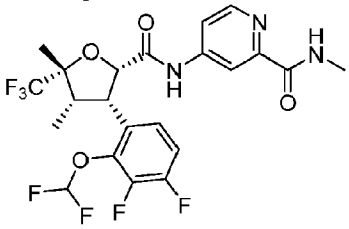
4-((2*S*,3*S*,5*S*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă

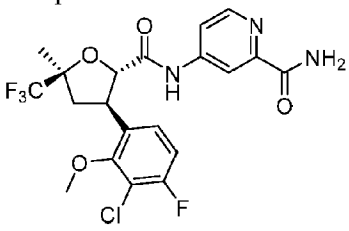
,



4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-N-metilpicolinamidă

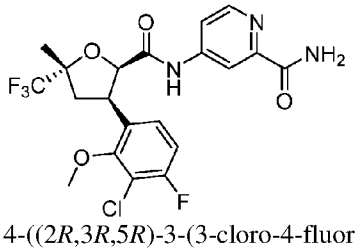


4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă

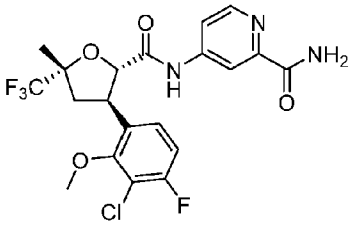


4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

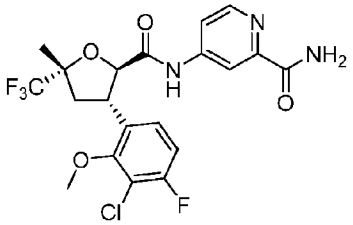
,



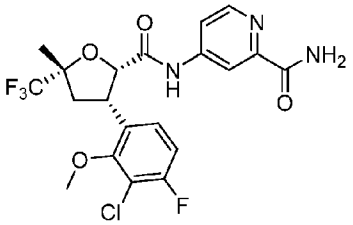
4-((2*R*,3*R*,5*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



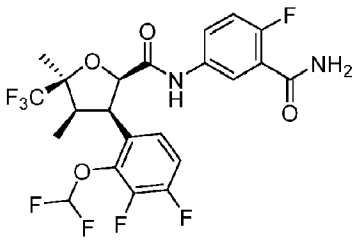
4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



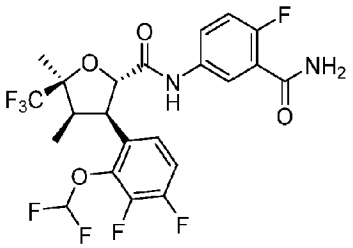
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



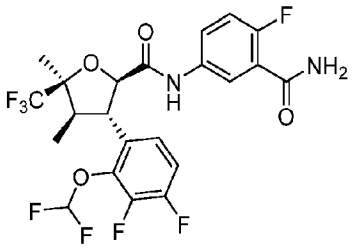
4-((2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



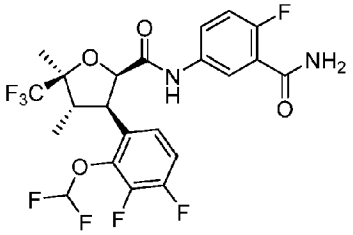
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



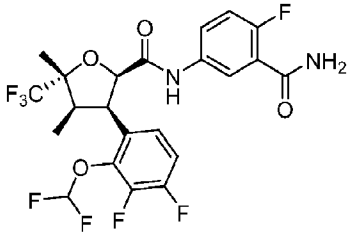
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



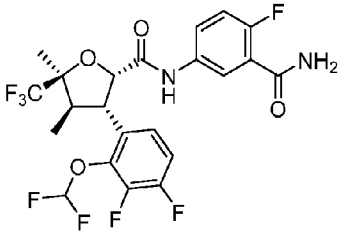
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



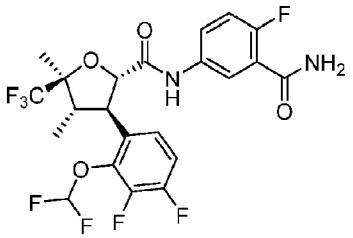
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



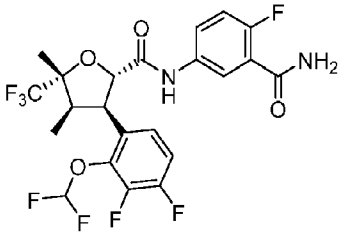
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă

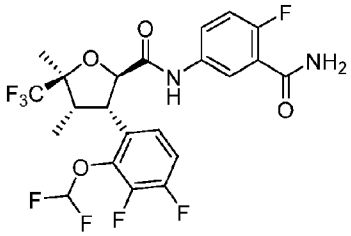


(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-

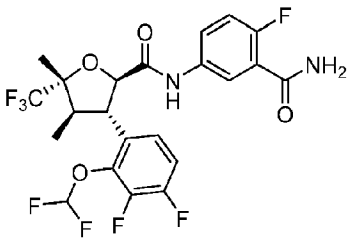


(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-N-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă

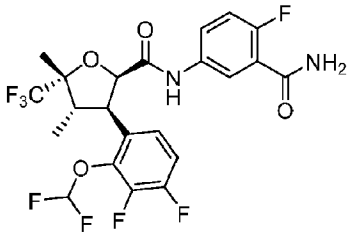
dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



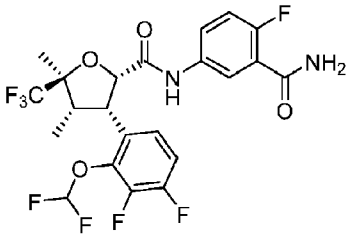
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-N-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



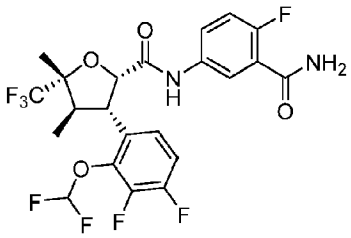
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



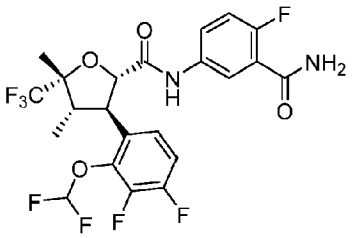
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



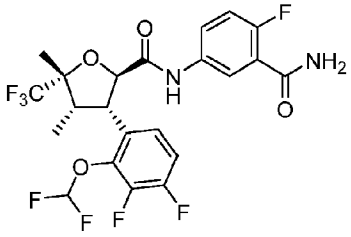
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



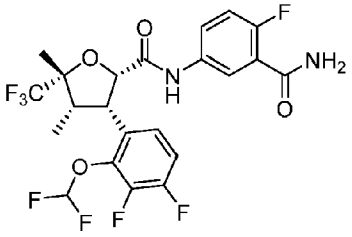
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



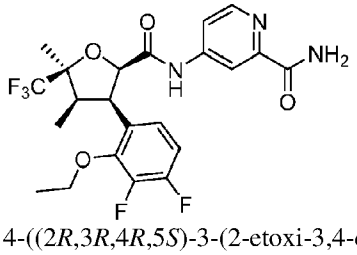
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



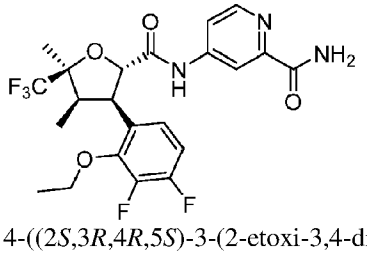
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



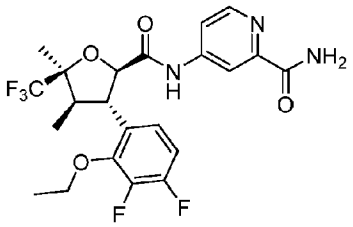
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



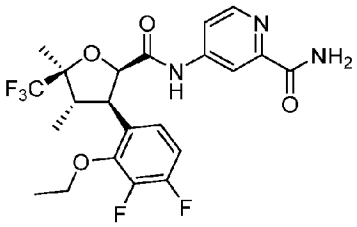
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



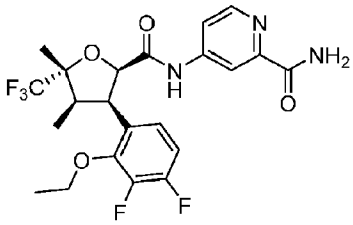
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



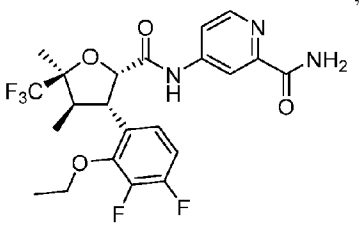
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



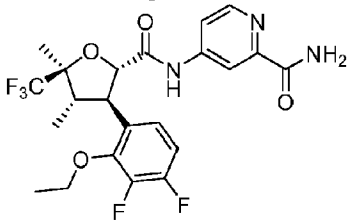
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



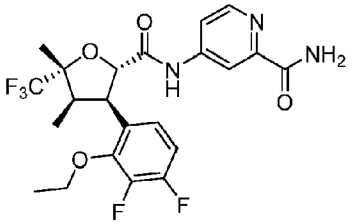
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



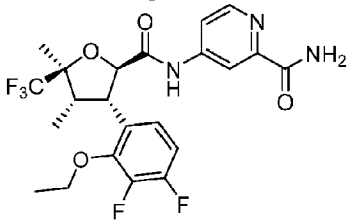
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



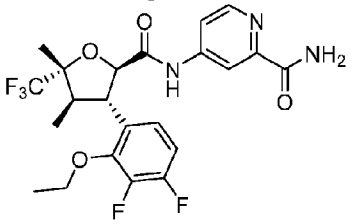
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



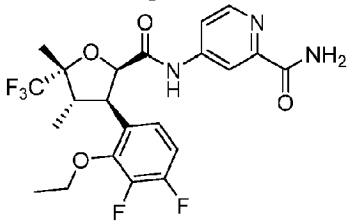
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



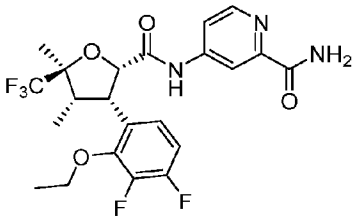
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



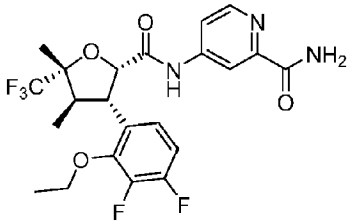
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

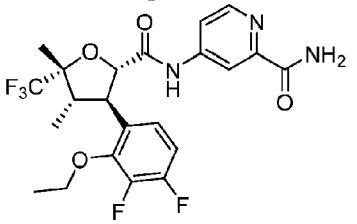


4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

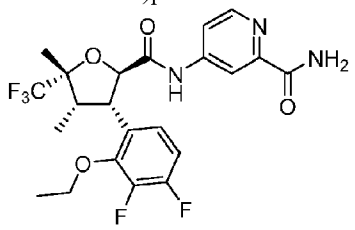


4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

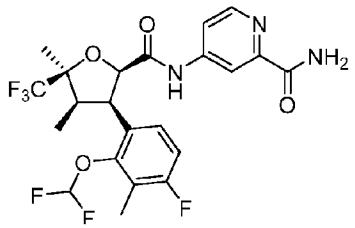




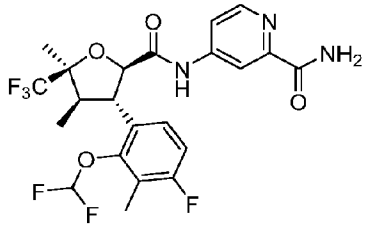
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



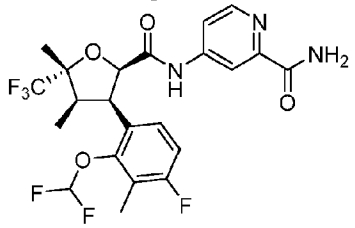
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



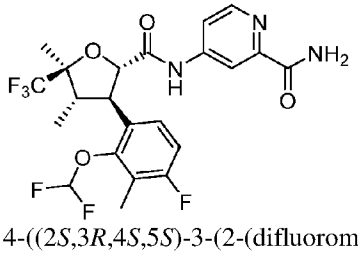
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

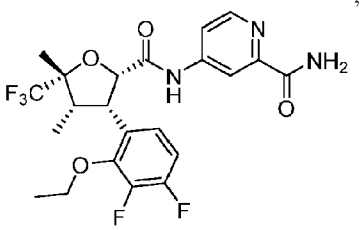


4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

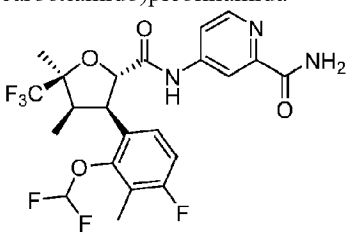


4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

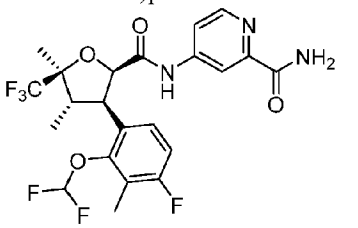
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



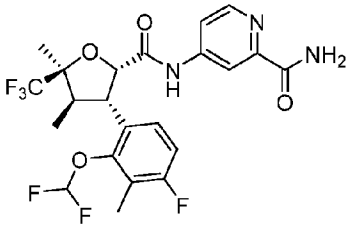
4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



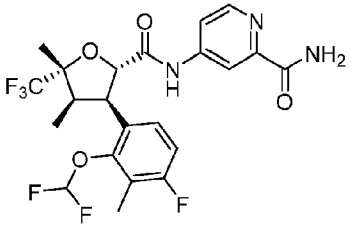
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



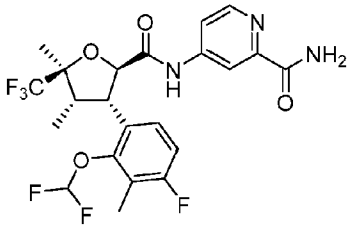
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



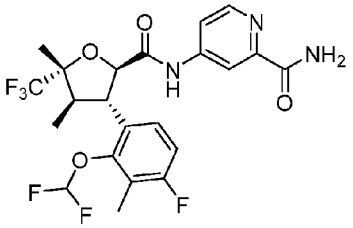
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



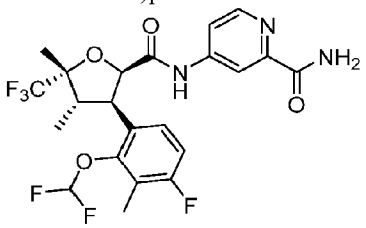
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



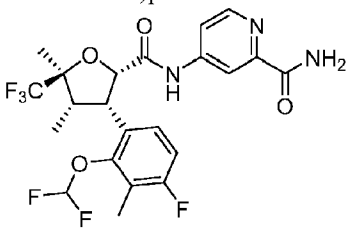
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



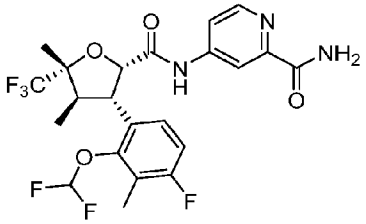
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



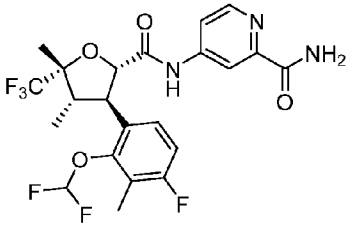
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



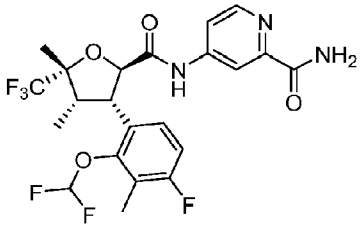
4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



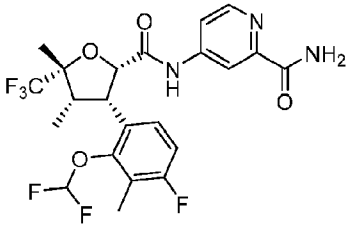
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



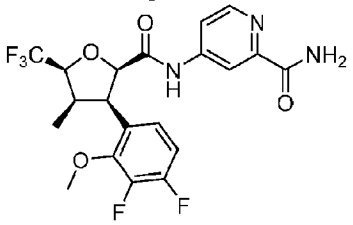
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



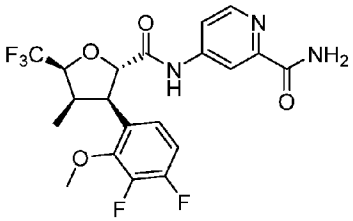
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



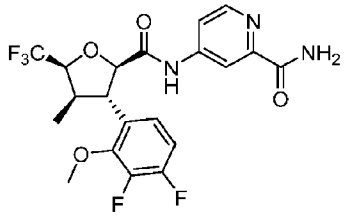
4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



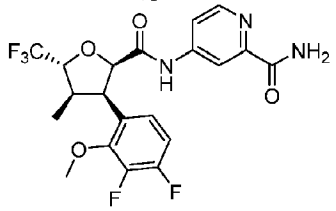
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



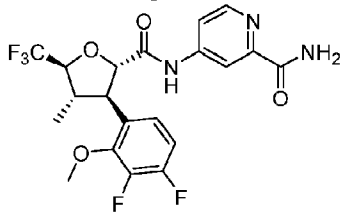
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



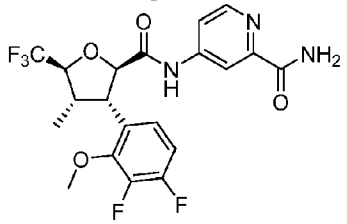
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



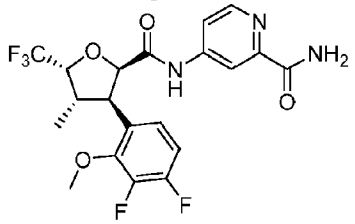
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



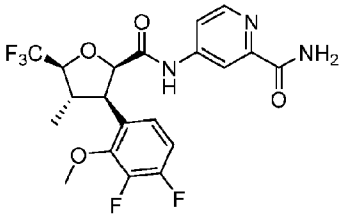
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



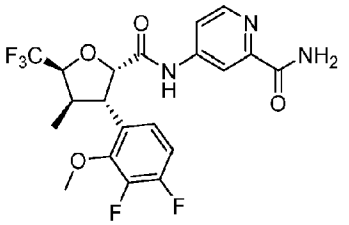
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



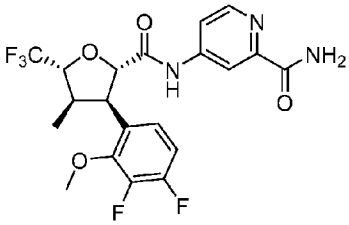
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



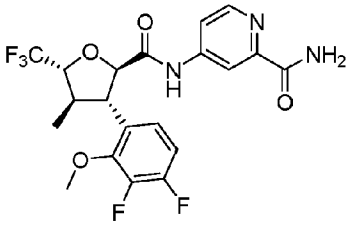
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



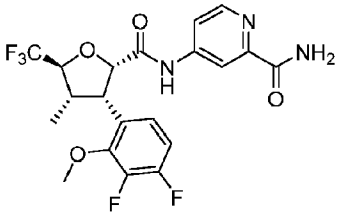
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



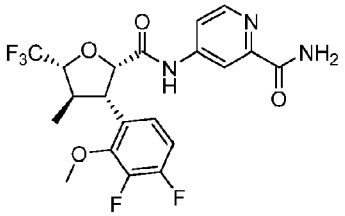
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



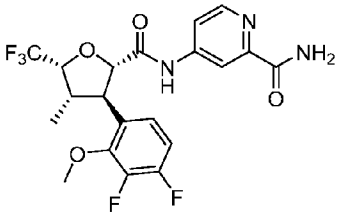
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



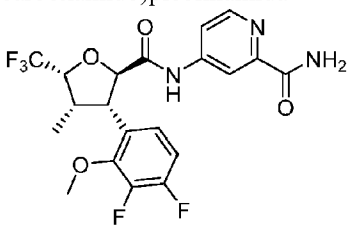
4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



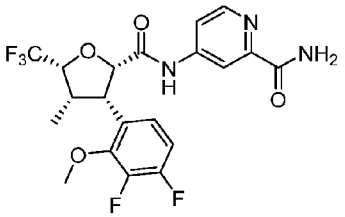
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



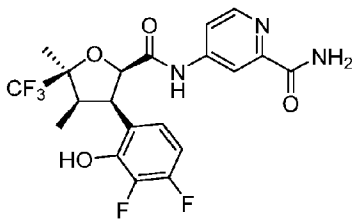
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



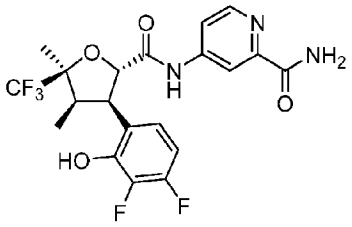
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



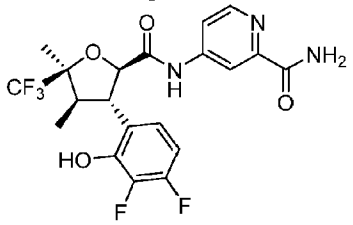
4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



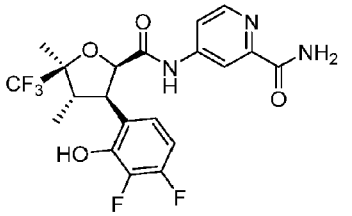
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



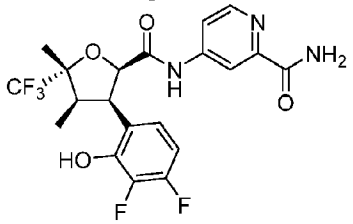
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



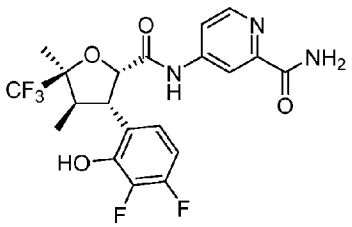
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



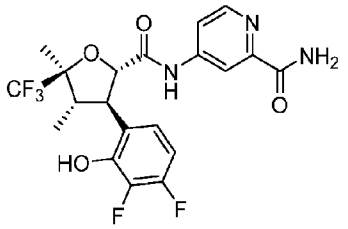
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



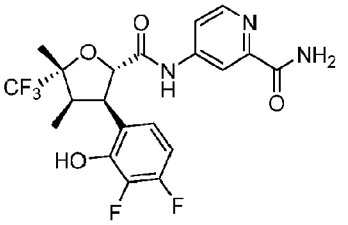
4-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



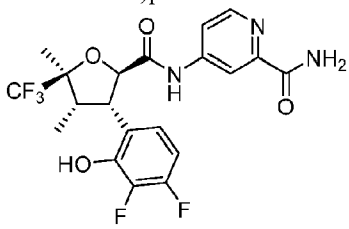
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



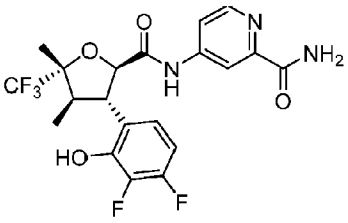
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



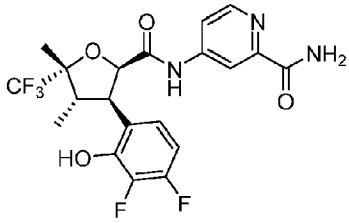
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



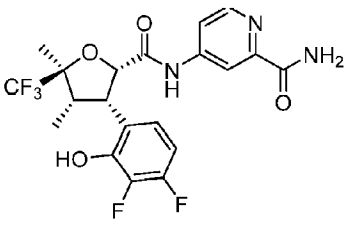
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



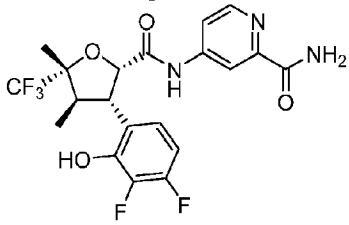
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



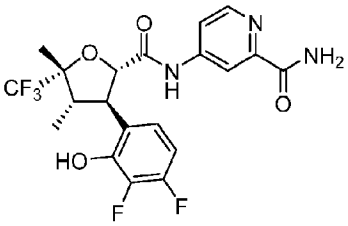
4-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



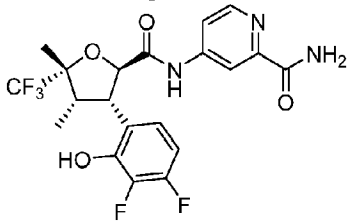
4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



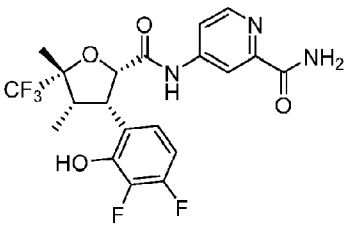
4-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă ,



4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă ,

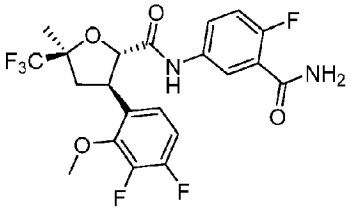


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă , şi

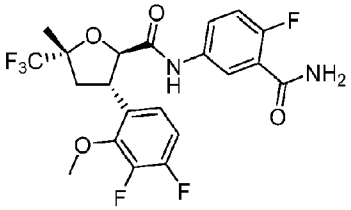


4-((2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă .

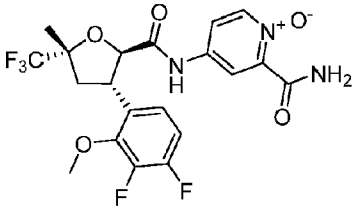
7. Compusul conform revendicării 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care compusul este selectat dintre:



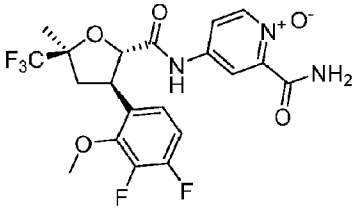
(2*S*,3*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



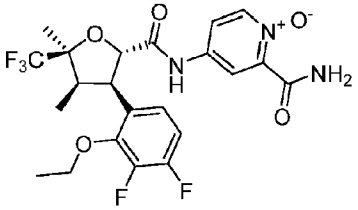
(2*R*,3*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



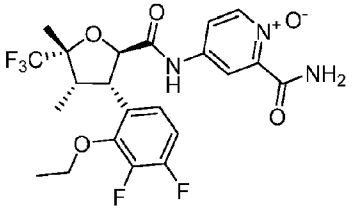
2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



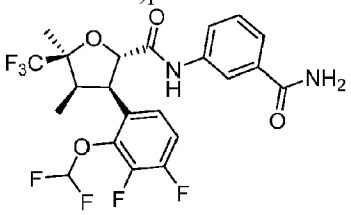
2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



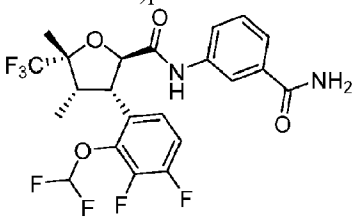
2-carbamoil-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



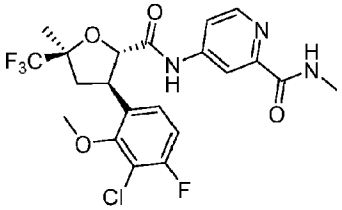
2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid



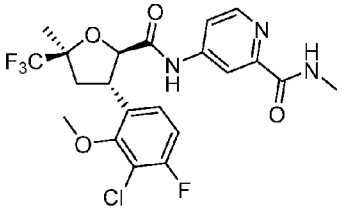
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoilfenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



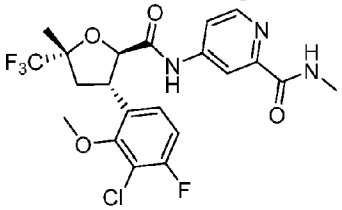
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoilfenil)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă

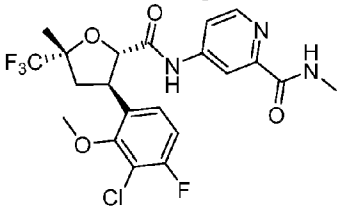


4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-N-metilpicolinamidă

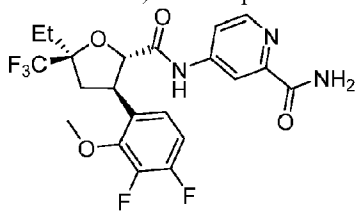


4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-N-metilpicolinamidă

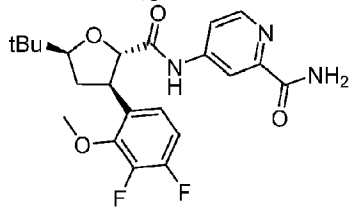




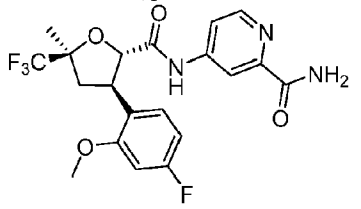
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă



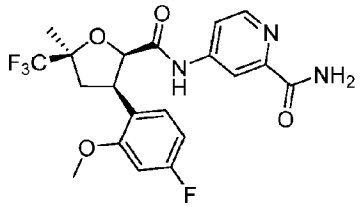
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



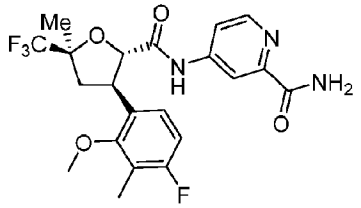
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-5-(*terț*-butil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

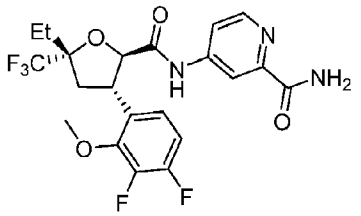


4-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

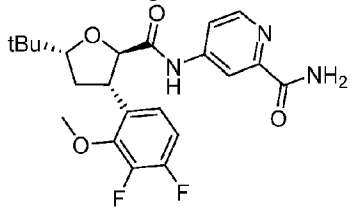


4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

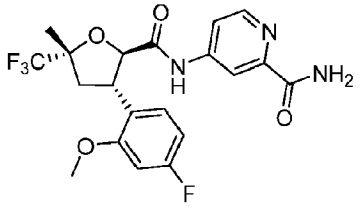
4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă



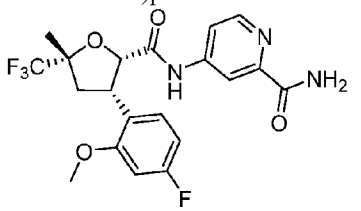
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



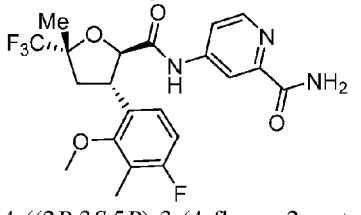
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(*terț*-butil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



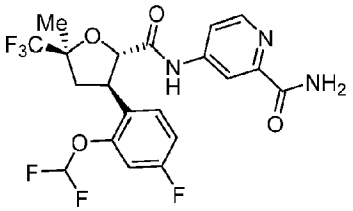
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



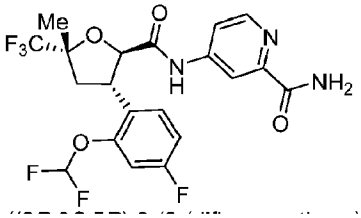
4-((2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



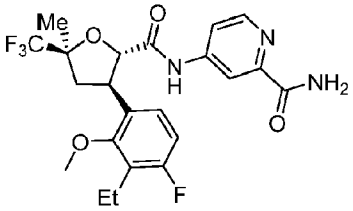
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



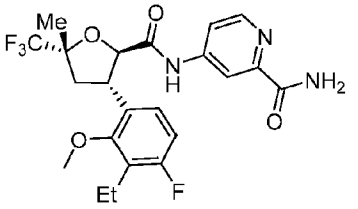
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



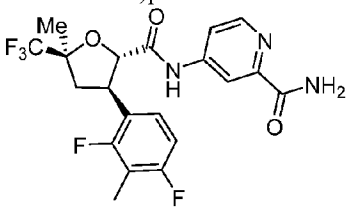
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



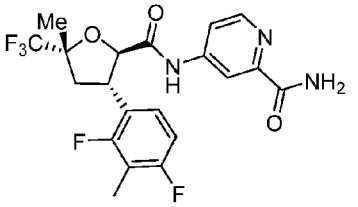
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



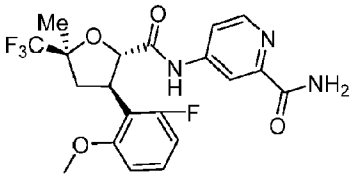
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



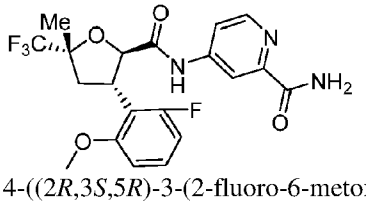
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



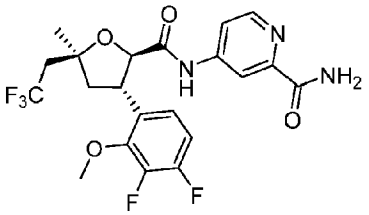
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



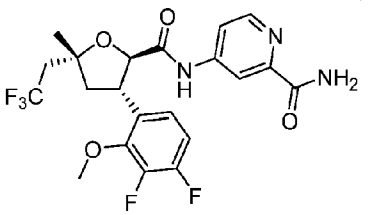
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



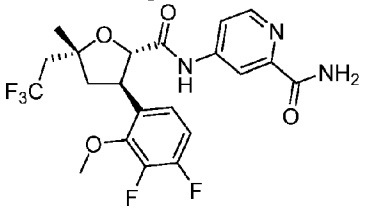
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



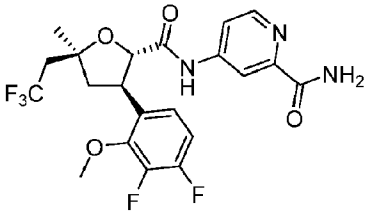
4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

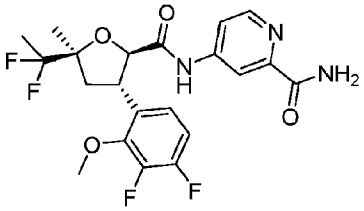


4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

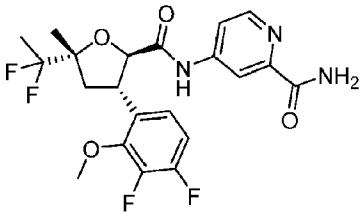


4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

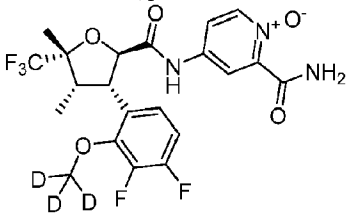




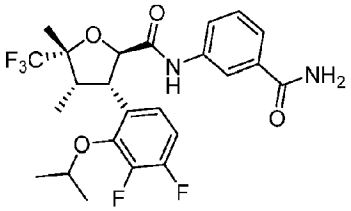
4-((2*R*,3*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(1,1-difluoroetil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



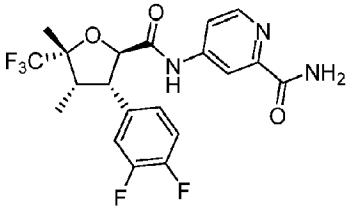
4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(1,1-difluoroetil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid

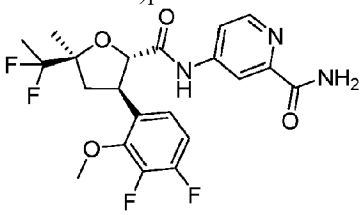


(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoilfenil)-3-(3,4-difluoro-2-izopropoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă

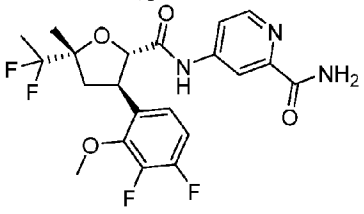


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

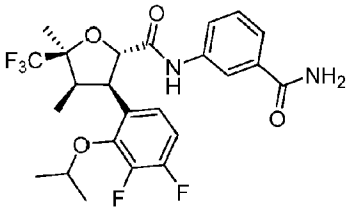
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



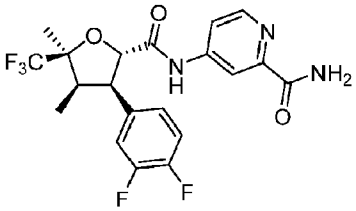
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(1,1-difluoroetil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



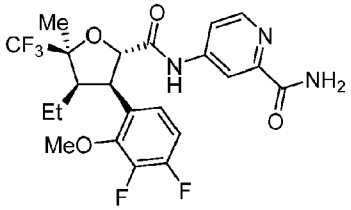
4-((2*S*,3*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(1,1-difluoroetil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



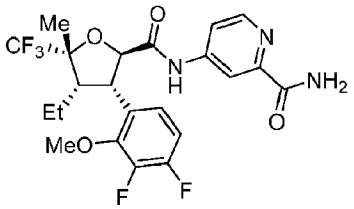
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoilfenil)-3-(3,4-difluoro-2-izopropoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



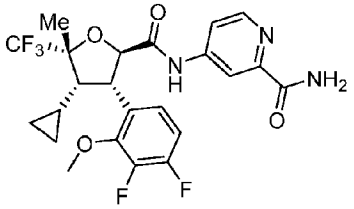
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



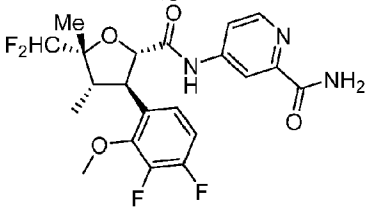
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



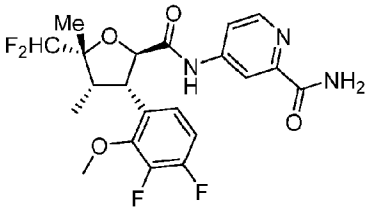
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



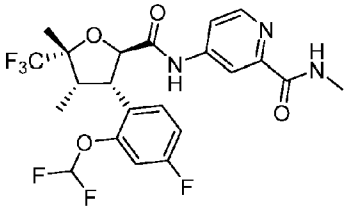
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



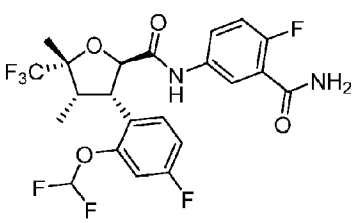
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



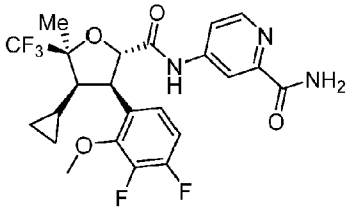
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



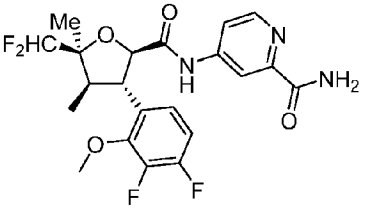
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă



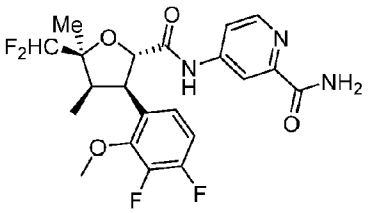
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă



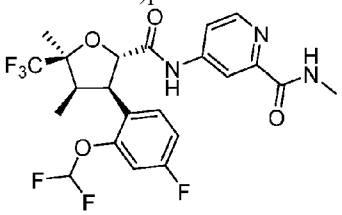
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



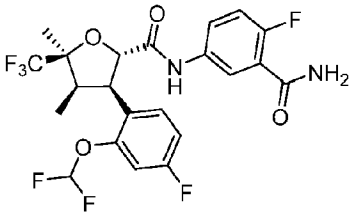
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



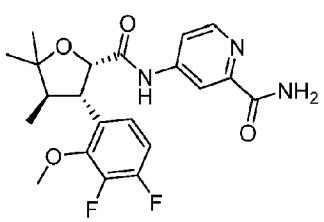
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



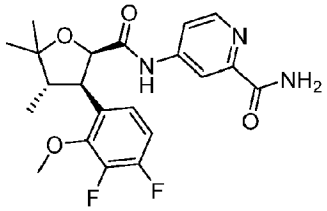
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-*N*-metilpicolinamidă



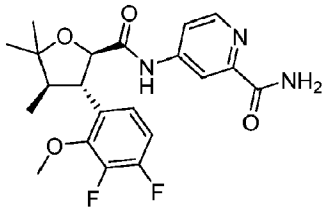
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamidă



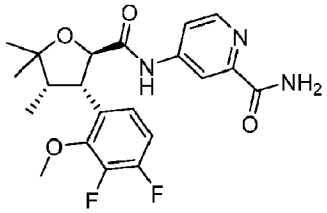
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă



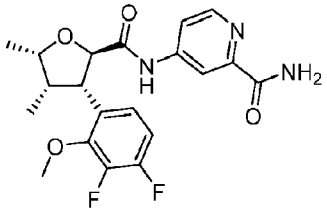
4-((2*R*,3*R*,4*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



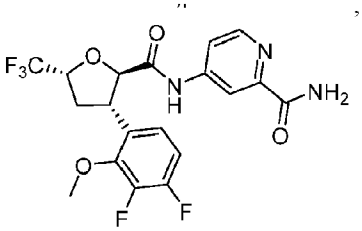
4-((2*R*,3*S*,4*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



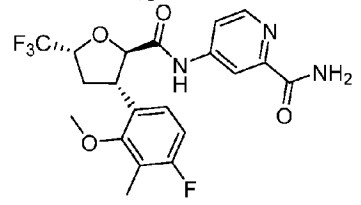
4-((2*R*,3*S*,4*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

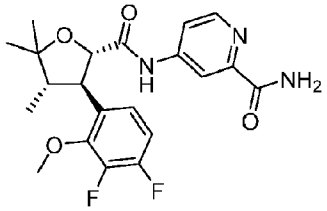


4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

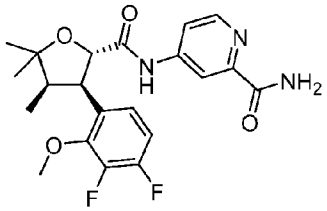


4-((2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

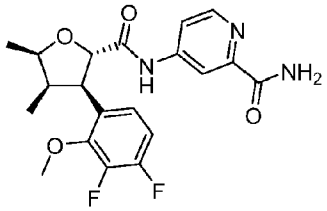
4-((2*S*,3*S*,4*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



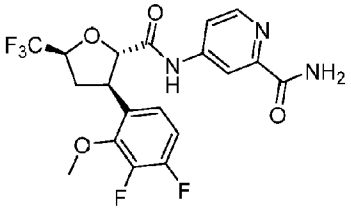
4-((2*S*,3*R*,4*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



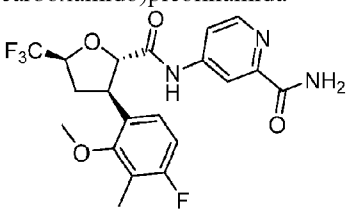
4-((2*S*,3*R*,4*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



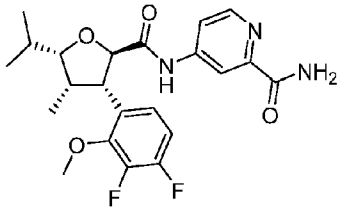
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



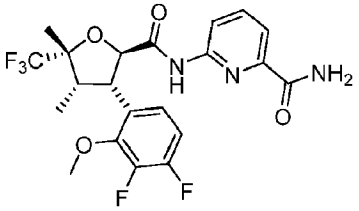
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



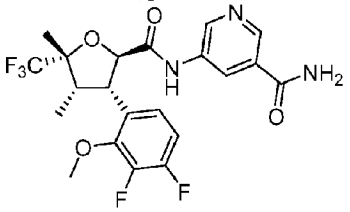
4-((2*S*,3*R*,5*S*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



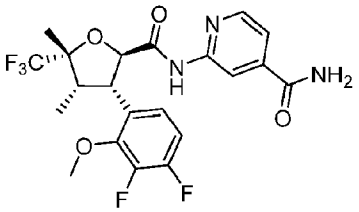
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-izopropil-4-metiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



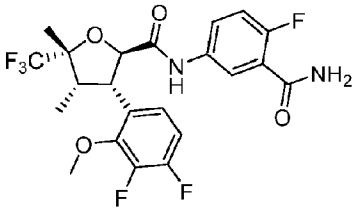
6-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



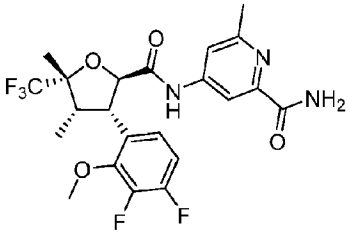
5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)nicotinamidă



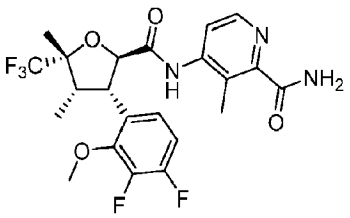
2-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)izonicotinamidă

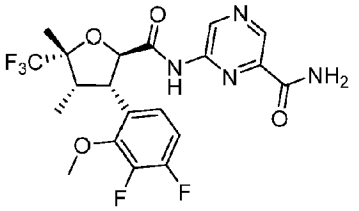


(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-tetrahidrofuran-2-carboxamidă

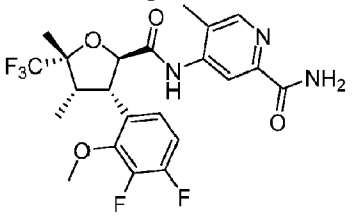


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-6-metilpicolinamidă

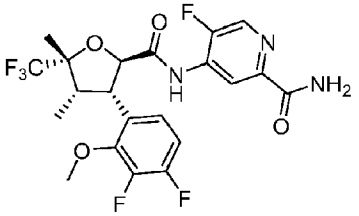




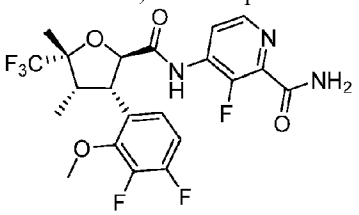
6-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)pirazin-2-carboxamidă



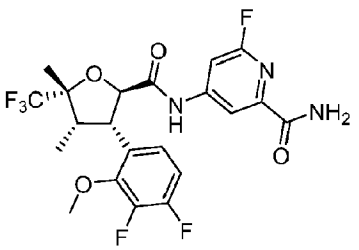
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-5-metilpicolinamidă



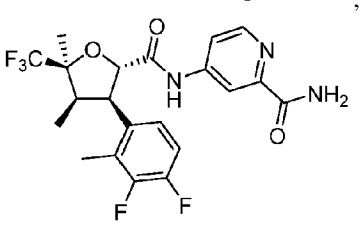
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-5-fluoropicolinamidă



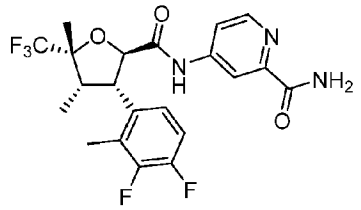
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-3-fluoropicolinamidă



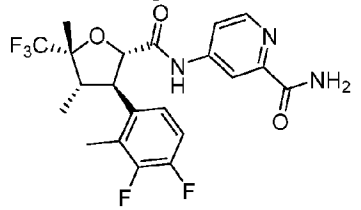
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-6-fluoropicolinamidă



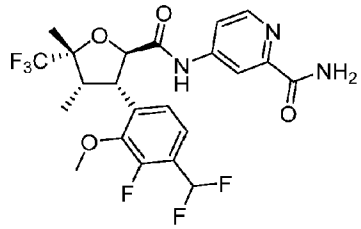
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-3-metilpicolinamidă



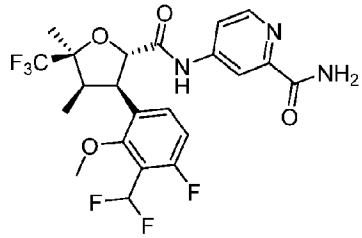
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



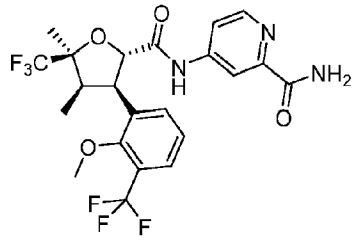
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



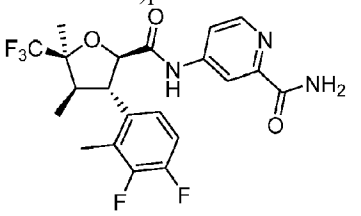
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



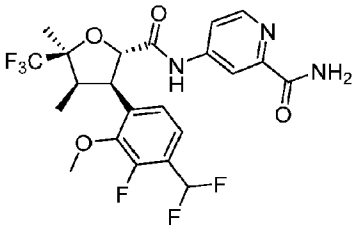
4-((2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



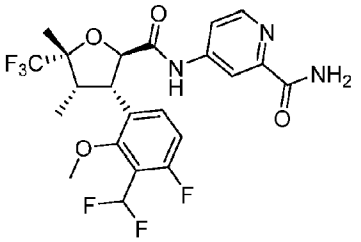
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



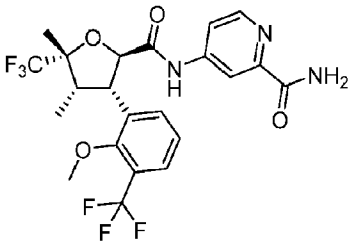
4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



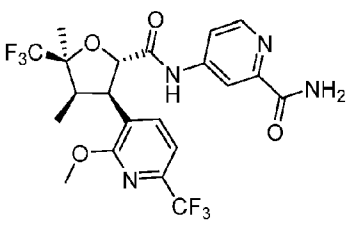
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



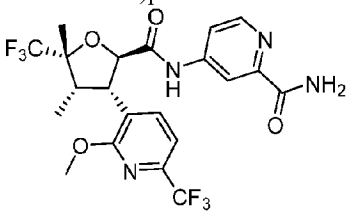
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



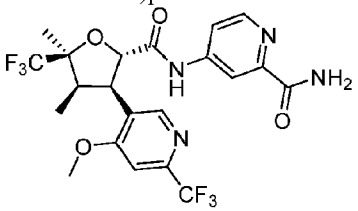
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



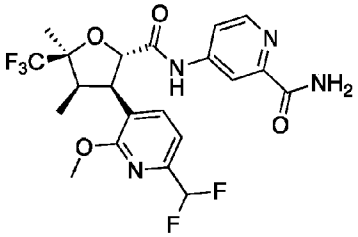
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



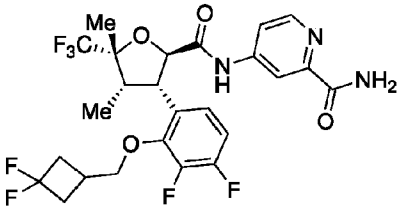
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



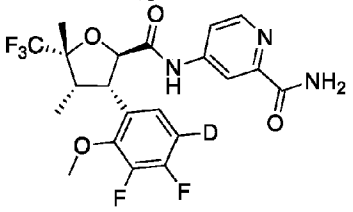
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(4-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(6-(difluorometil)-2-metoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

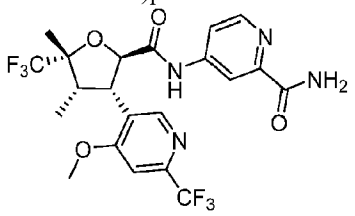


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

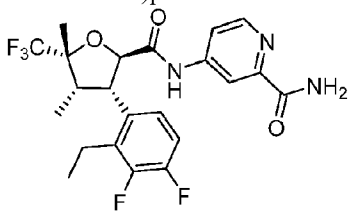


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil-5-*d*)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă ,

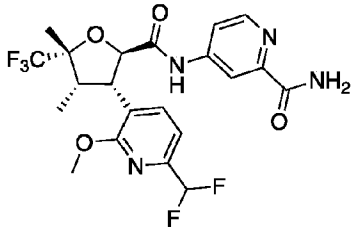
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



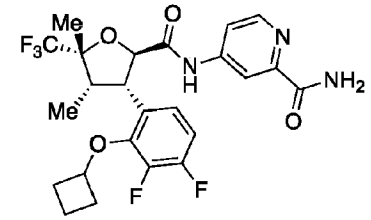
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



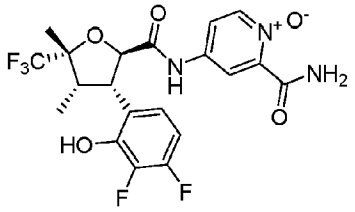
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-etil-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



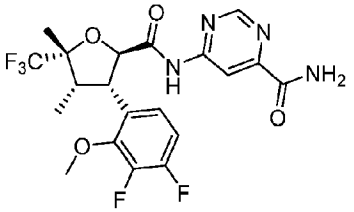
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(difluorometil)-2-metoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



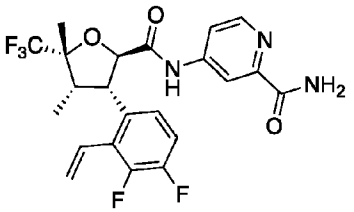
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-ciclobutoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



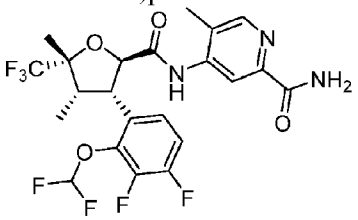
2-carbamoil-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridină 1-oxid ,



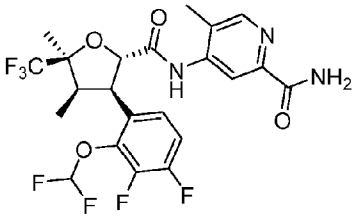
6-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)pirimidin-4-carboxamidă



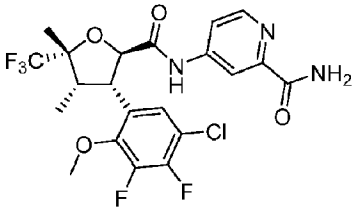
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă ,



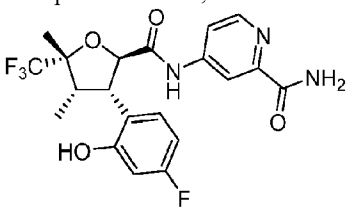
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-5-metilpicolinamidă ,



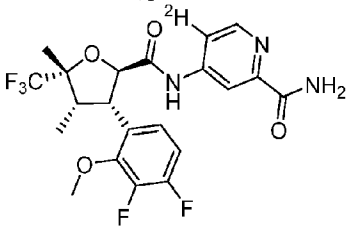
4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)-5-metilpicolinamidă ,



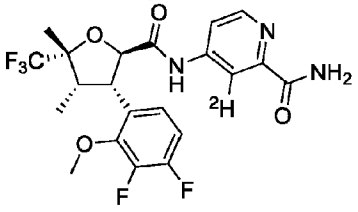
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă ,



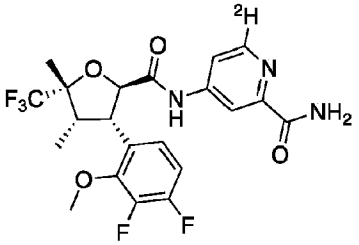
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă ,



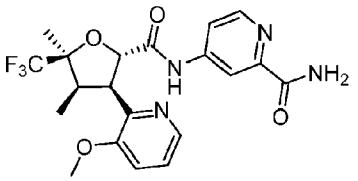
4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă-5-*d*

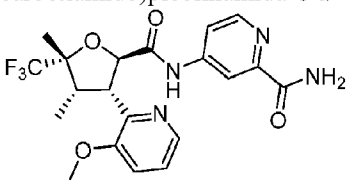


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă-3-*d*

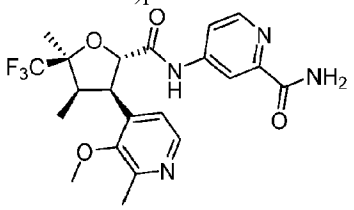


4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă-6-*d*

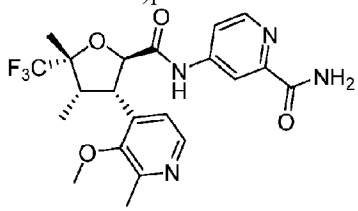




4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-metoxipiridin-2-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-metoxipiridin-2-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă



4-((2*S*,3*H*,4*H*,5*S*)-3-(3-metoxi-2-metilpiridin-4-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-metoxi-2-metilpiridin-4-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamidă

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,SR)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,

(2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,

(2S,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,SR)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,

4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-iu-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofiiran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[5-terţ-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[5-terţ-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[5-terţ-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[5-terţ-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[5-terţ-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[5-terţ-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[5-terţ-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5S)-4-[[5-terţ-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(25,3S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(25,3S,5S)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(25,3S,5S)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-izopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(2S,3R,4S,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,SR)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(2S,3R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-izopropil-4-metil-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
6-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirazin-2-carboxamidă,
5-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,

5-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
5-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-3-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
2-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,

2-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
2-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-4-carboxamidă,
6-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
6-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,

6-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]pirimidin-4-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,

(2S,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
5-deuterio-4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-6-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-3-metil-piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

3-deuterio-4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
3-deuterio-4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
6-deuterio-4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,SR)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,SR)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,SR)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(25,3S,4R,SR)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(25,3S,4S,5 R)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(25,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,SR)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,SR)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,SR)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,SR)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,SR)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,SR)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,SR)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,SR)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluoro,ometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2 S,3S,4R,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5- (trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

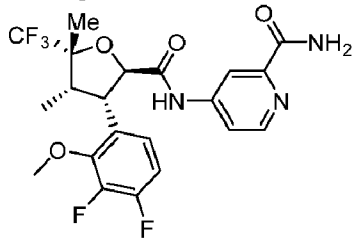
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,SR)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,SR)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă, (25,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-5-metil-piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,

4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă, şi
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă.

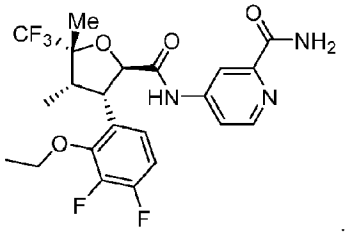
8. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-7.

9. Compusul conform revendicării 8, în care compusul are formula

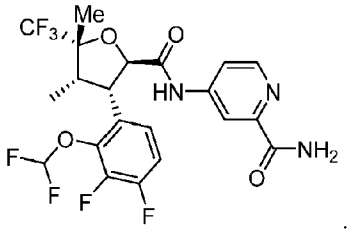


.

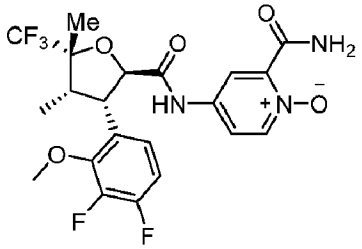
10. Compusul conform revendicării 8, în care compusul are formula



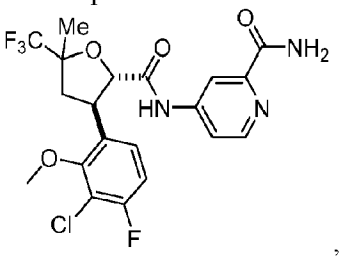
11. Compusul conform revendicării 8, în care compusul are formula



12. Compusul conform revendicării 8, în care compusul are formula

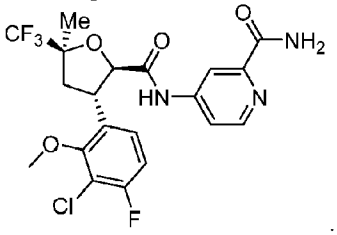


13. Compusul conform revendicării 8, în care compusul are formula

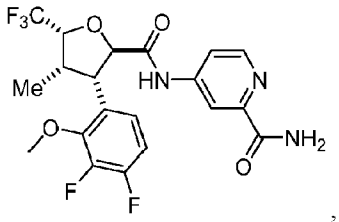


în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al treilea când un amestec de diastereomeri racemici (epimerici la poziţia a 5-a) este separat prin SFC chirală utilizând o coloană (R,R) 25 cm x 21,2 mm, cu silice de 5 µm modificate cu 1-(3,5-dinitrobenzamido)-1,2,3,4-tetrahidrofenantren.

14. Compusul conform revendicării 8, în care compusul are formula



15. Compusul conform revendicării 8, în care compusul are formula



în care compusul are stereochimia absolută a izomerului care eluează al doilea când un amestec racemic de enantiomeri este separat prin SFC chirală utilizând o coloană de 25 cm x 10 mm cuprinzând silice de 5 μm acoperite cu amiloză tris-[(S)-α-metilbenzilcarbamat].

16. O compoziţie farmaceutică cuprinzând compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-7, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau compusul conform oricăreia dintre revendicările 8-15 şi unul sau mai mulţi purtători sau vehicule acceptabile farmaceutic.

17. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-7, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, compusul conform oricăreia dintre revendicările 8-15, sau compoziţia farmaceutică în conformitate cu revendicarea 16, pentru utilizare într-o metodă de inhibare a unui canal de sodiu dependent de tensiune la un subiect, opţional în care canalul de sodiu dependent de tensiune este $Na_V1.8$.

18. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-7, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, compusul conform oricăreia dintre revendicările 8-15, sau compoziţia farmaceutică în conformitate cu revendicarea 16, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere cronică, durere intestinală, durere neuropată, durere musculoscheletală, durere acută, durere inflamatorie, durere cauzată de cancer, durere idiopatică, durere postchirurgicală, durere viscerală, scleroză multiplă, sindrom Charcot-Marie-Tooth, incontinenţă, tuse patologică, sau aritmie cardiacă, respectiva metodă cuprinzând administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente de compus, sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică.

19. Compusul, sarea acceptabilă farmaceutic sau compoziţia farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 18, în care compusul, sarea acceptabilă farmaceutic sau compoziţia farmaceutică este pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la subiectul cu durere neuropată; opţional în care:

(a) durerea neuropată cuprinde nevralgie post-herpetică; sau

(b) durerea neuropată cuprinde neuropatie cu fibre mici sau neuropatie cu fibre mici idiopatică; sau

(c) durerea neuropată cuprinde neuropatie diabetică.

20. Compusul, sarea acceptabilă farmaceutic sau compoziţia farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 18, în care compusul, sarea acceptabilă farmaceutic sau compoziţia farmaceutică este pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la subiectul cu durere musculoscheletală; opţional în care durerea musculoscheletală cuprinde durere de la osteoartrită.

21. Compusul, sarea acceptabilă farmaceutic sau compoziţia farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 18, în care compusul, sarea acceptabilă farmaceutic sau compoziţia farmaceutică este pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la subiectul cu durere acută; opţional în care durerea acută cuprinde durere post-operatorie acută.

22. Compusul, sarea acceptabilă farmaceutic sau compoziţia farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 18, în care compusul, sarea acceptabilă farmaceutic sau compoziţia farmaceutică este pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la subiectul cu durere postchirurgicală; opţional în care:

(a) durerea postchirurgicală cuprinde durere cauzată de bunionectomie; sau

(b) durerea postchirurgicală cuprinde durere de la herniorafie; sau

(c) durerea postchirurgicală cuprinde durere cauzată de abdominoplastie.

23. Compusul, sarea acceptabilă farmaceutic sau compoziţia farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 18, în care compusul, sarea acceptabilă farmaceutic sau compoziţia

farmaceutică este pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la subiectul cu durere viscerală.

24. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-7, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, compusul conform oricăreia dintre revendicările 8-15, sau compoziţia farmaceutică în conformitate cu revendicarea 16, pentru utilizare într-o metodă de tratare sau atenuare a severităţii la un subiect cu durere, respectiva metodă cuprinzând administrarea către subiect a unei cantităţi eficiente de compus, sare acceptabilă farmaceutic sau compoziţie farmaceutică.

25. Compusul, sarea acceptabilă farmaceutic sau compoziţia farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 17-24, în care respectivul subiect este tratat cu unul sau mai mulţi agenţi terapeutici suplimentari administraţi concomitent cu, înainte de, sau după tratament cu compusul, sarea acceptabilă farmaceutic, sau compoziţia farmaceutică.

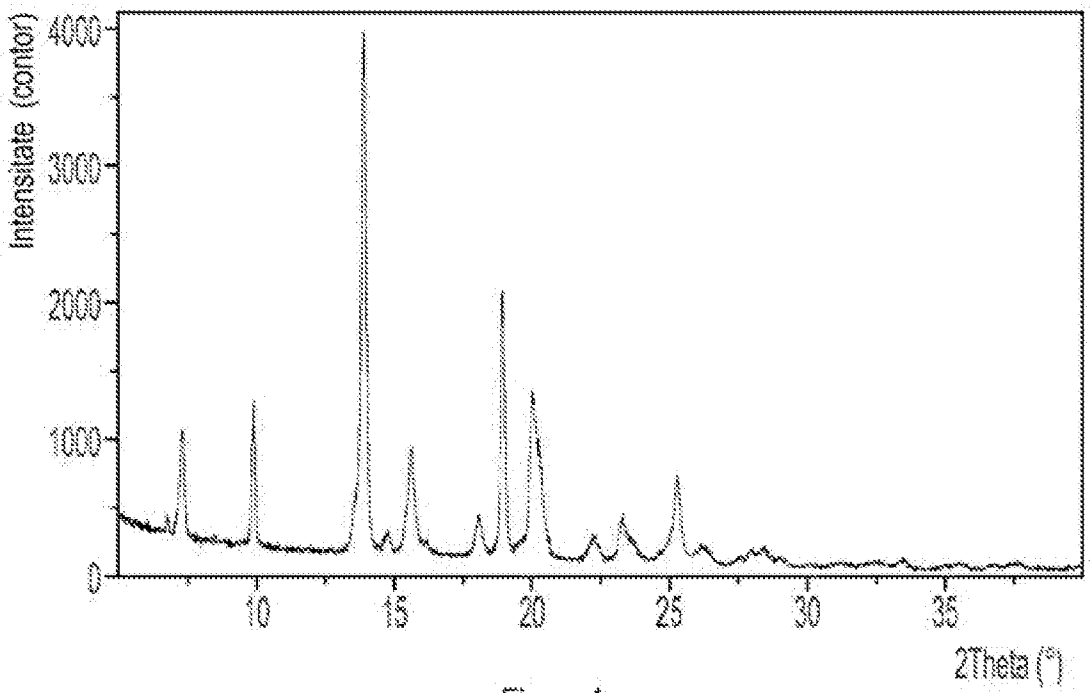


Figura 1

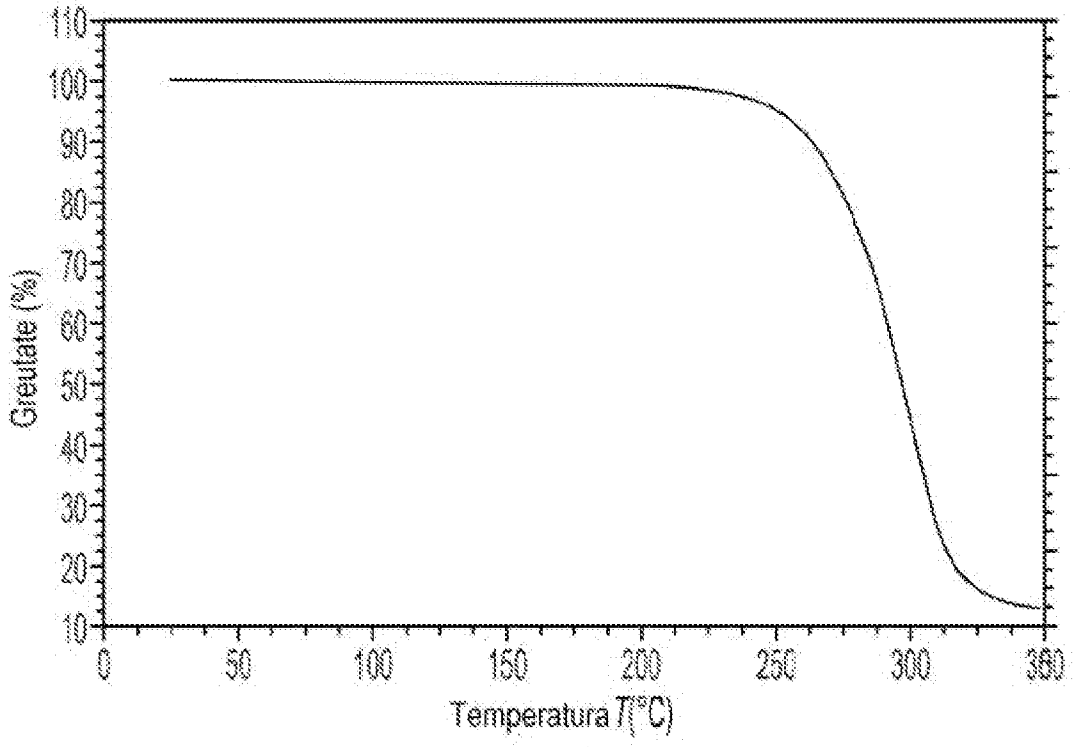


Figura 2

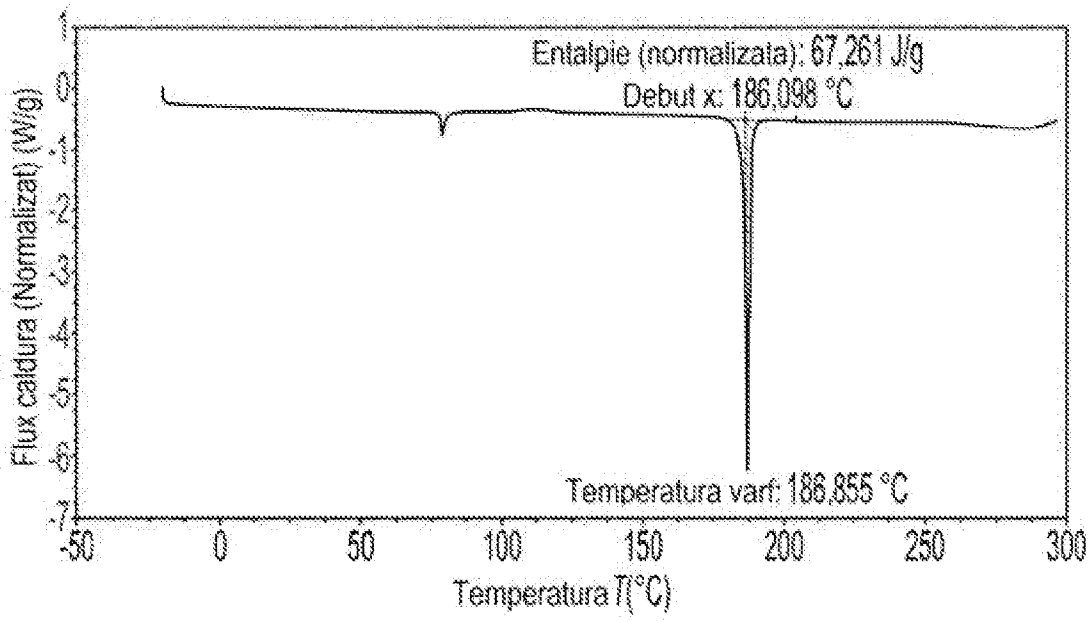


Figura 3

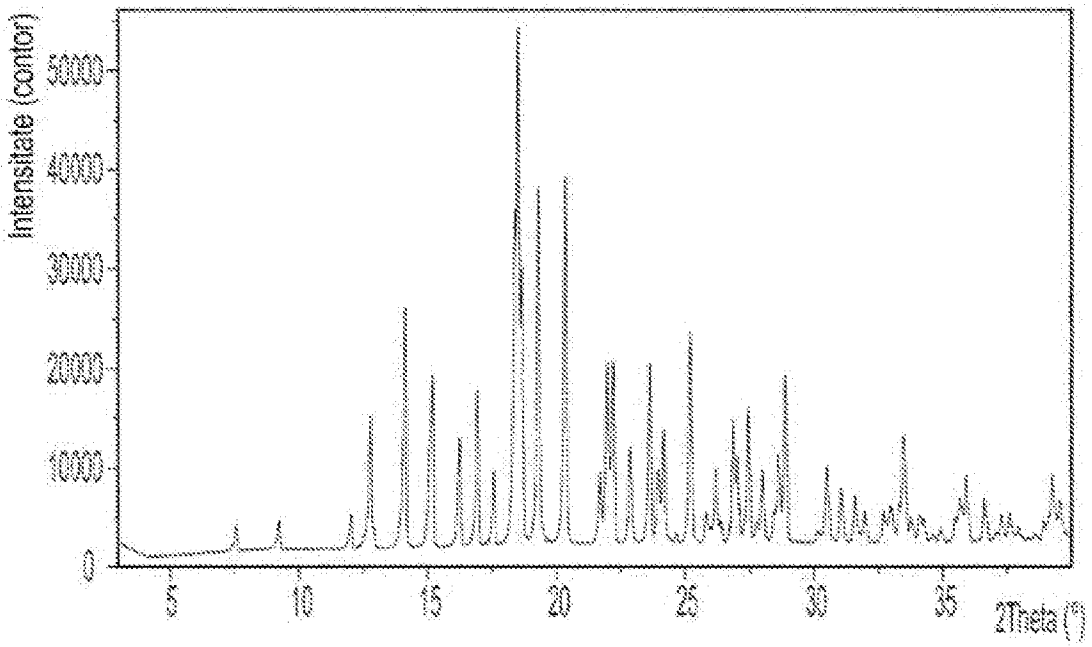


Figura 4

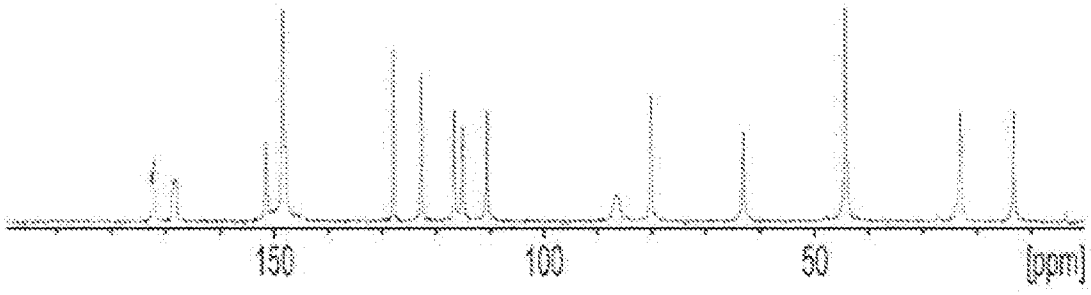


Figura 5

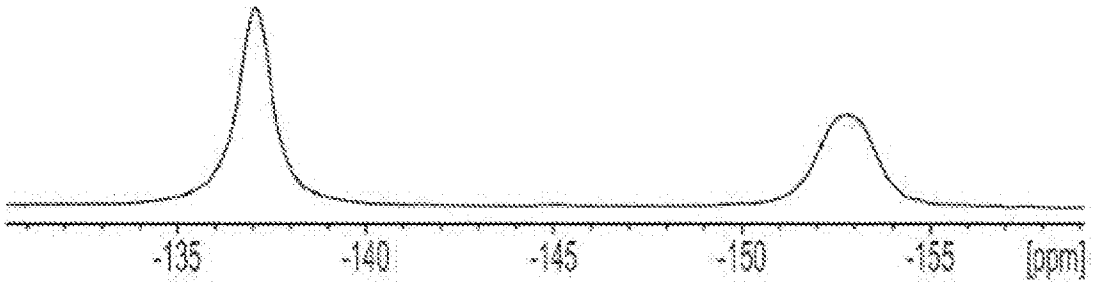


Figura 6

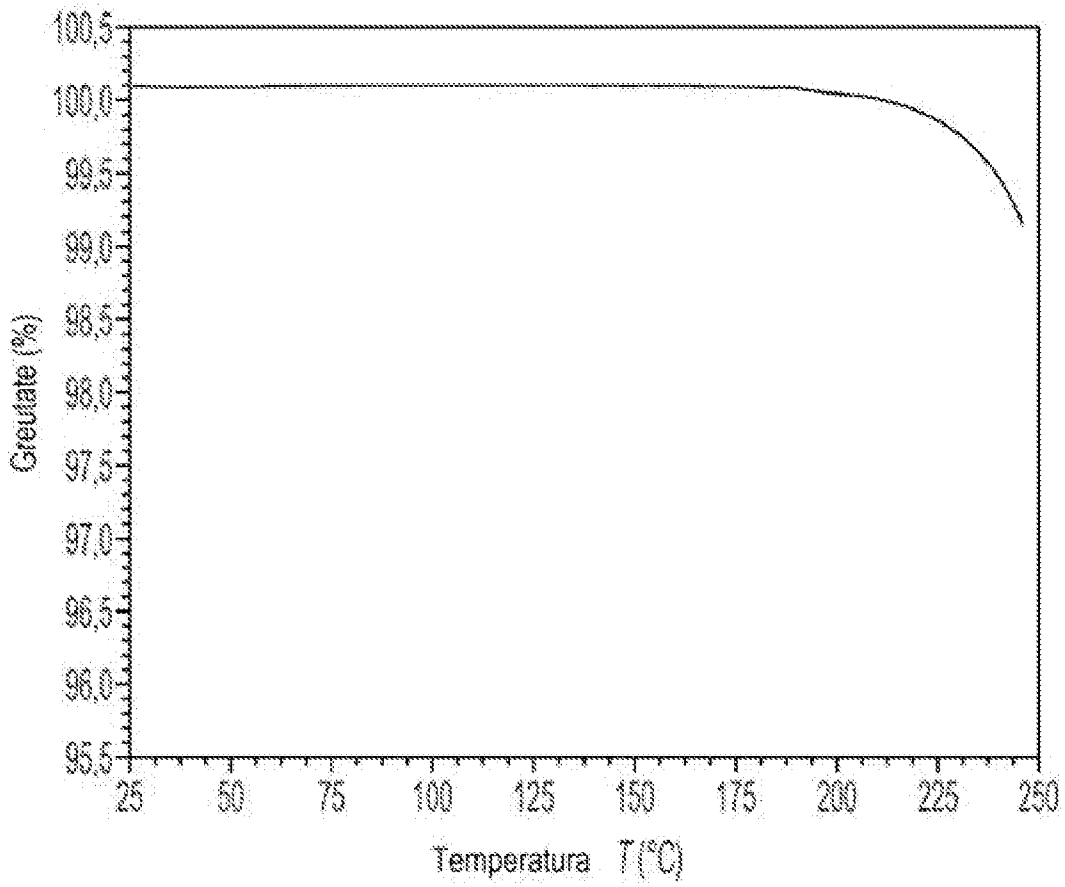


Figura 7

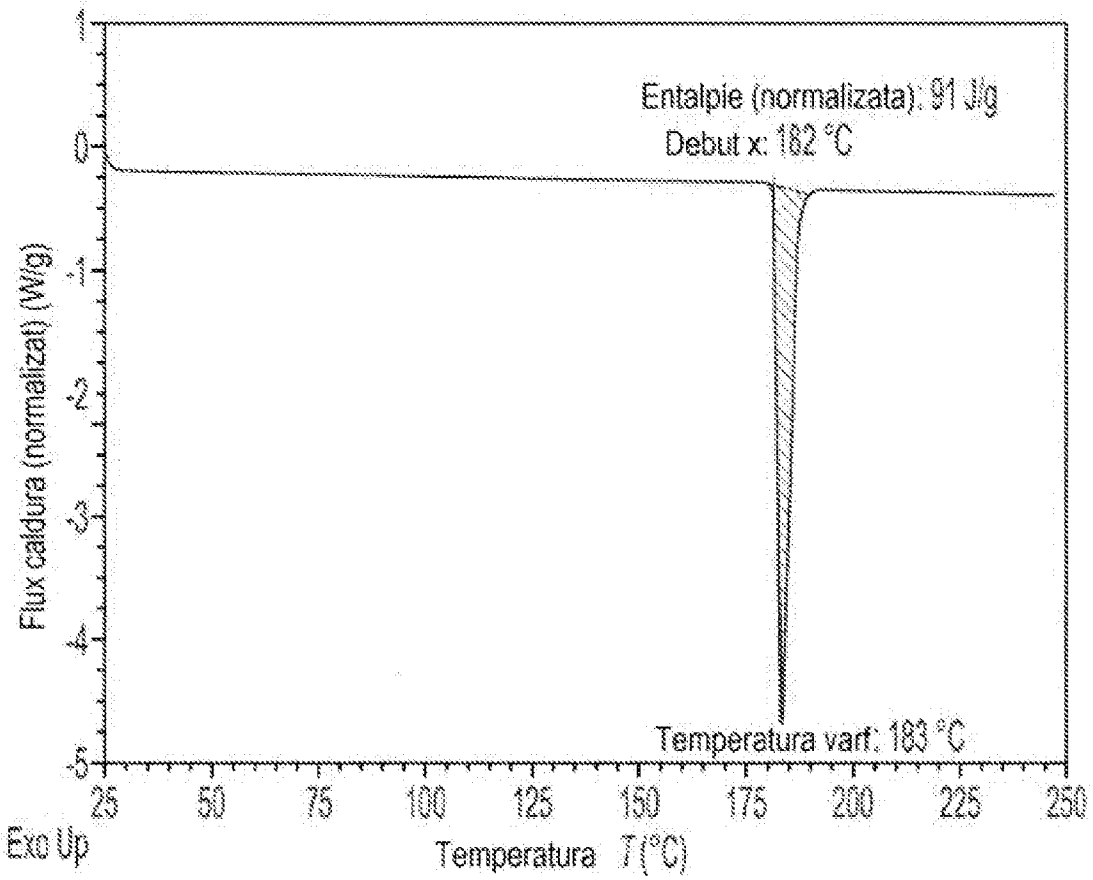

Entalpie (normalizata): 91 J/g
Debut x: 182 °C
Temperatura varf: 183 °C
Flux caldura (normalizat) (W/g)
Exo Up
Temperatura T (°C)
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
25
50
75
100
125
150
175
200
225
250

Figura 8

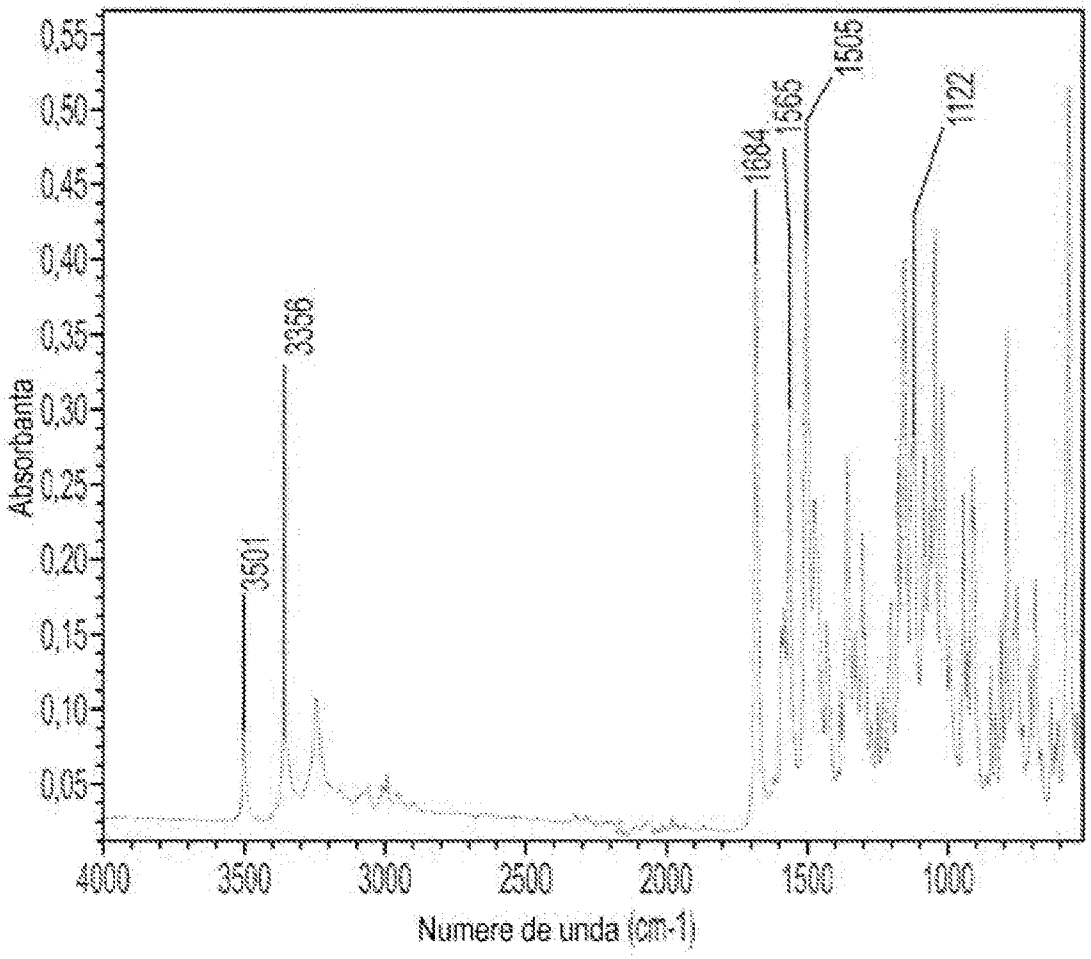

Absorbanta
0,55
0,50
0,45
0,40
0,35
0,30
0,25
0,20
0,15
0,10
0,05
3501
3356
1684
1565
1505
1122
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Numere de unda (cm-1)

Figura 9

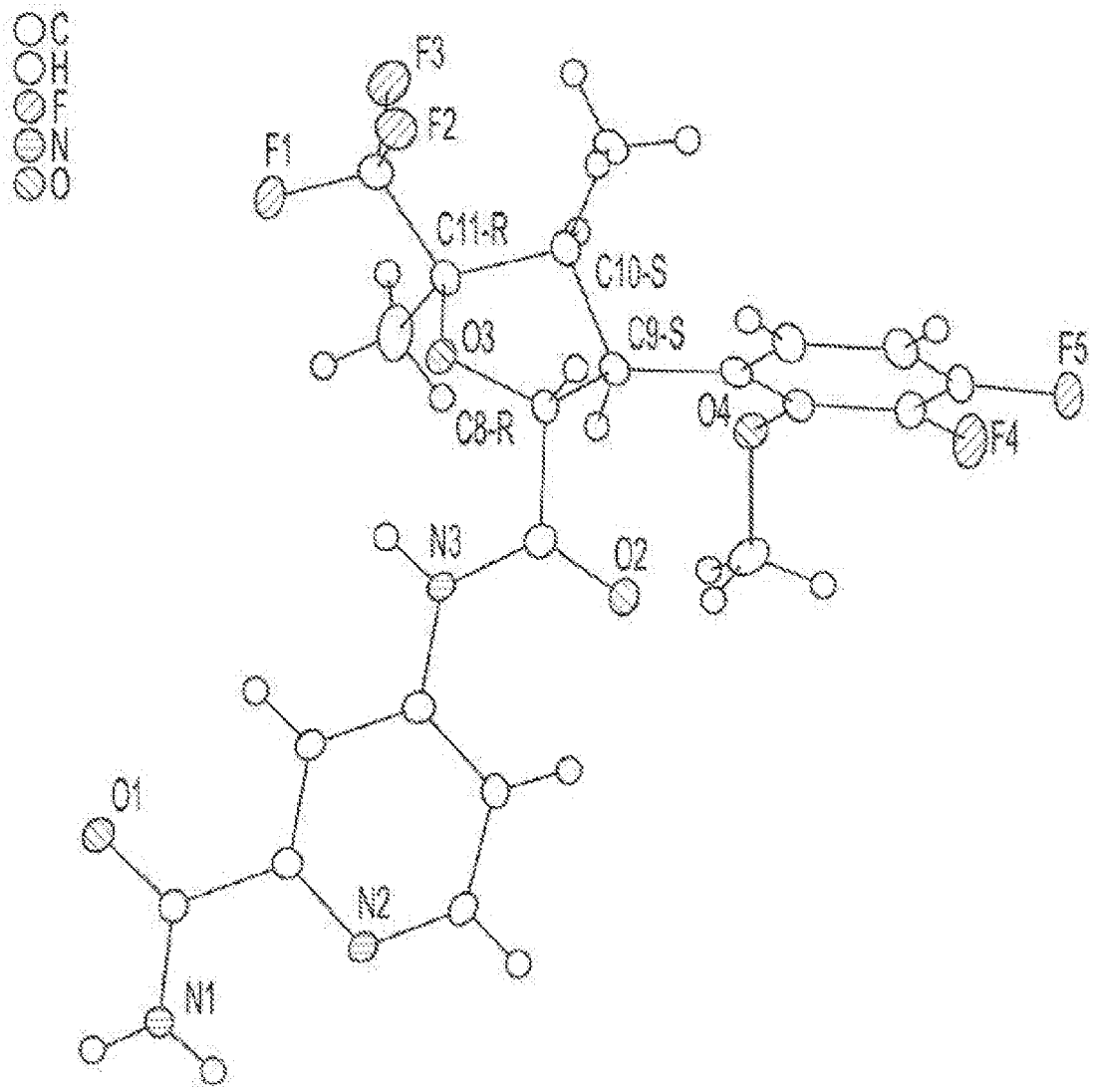


Figura 10

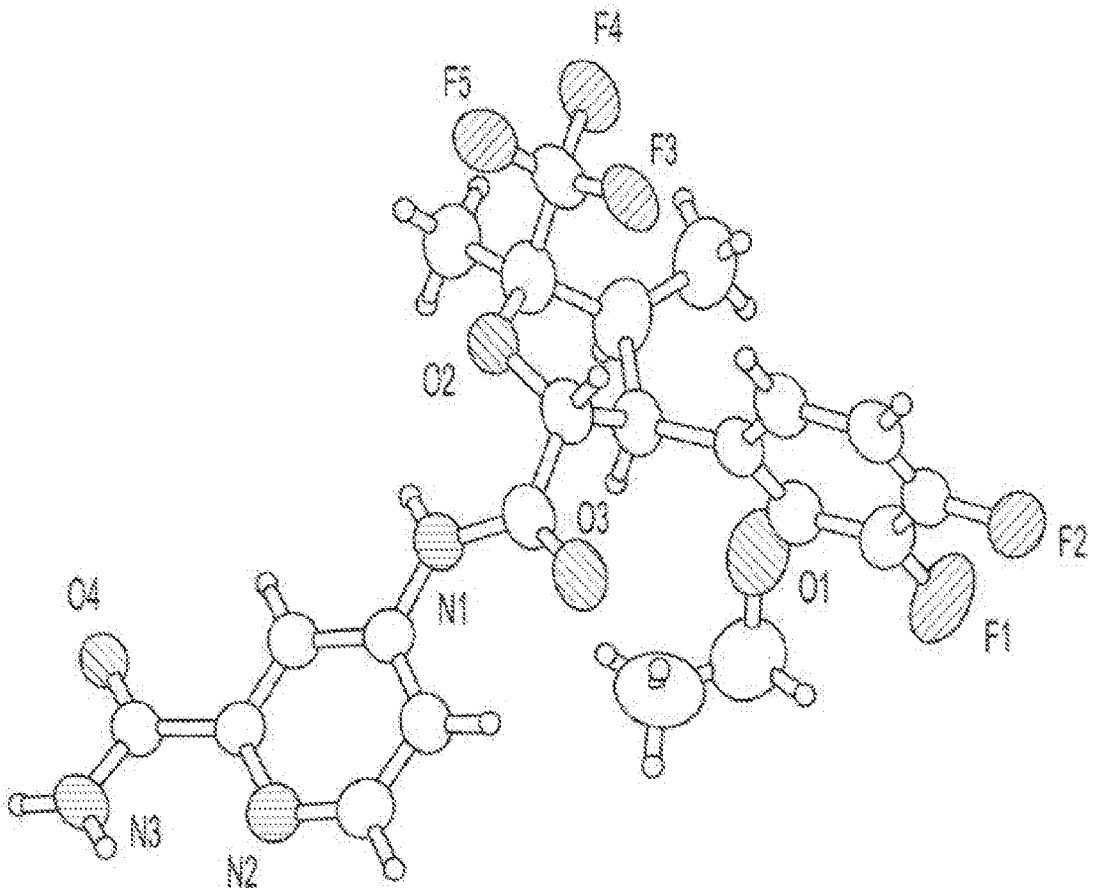


Figura 11

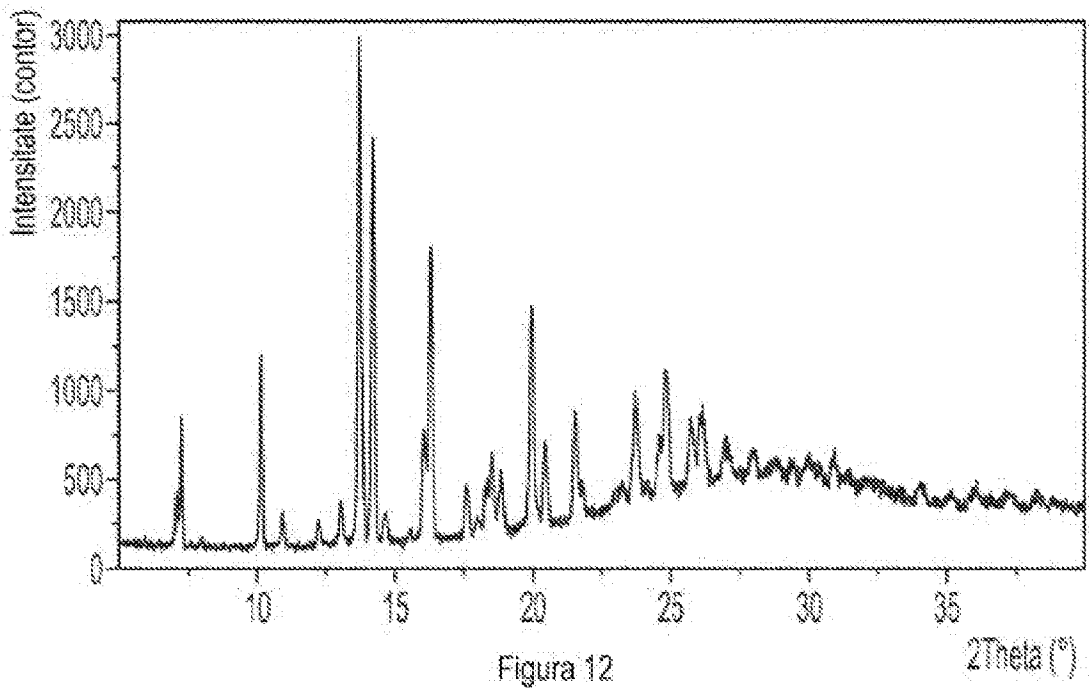


Figura 12

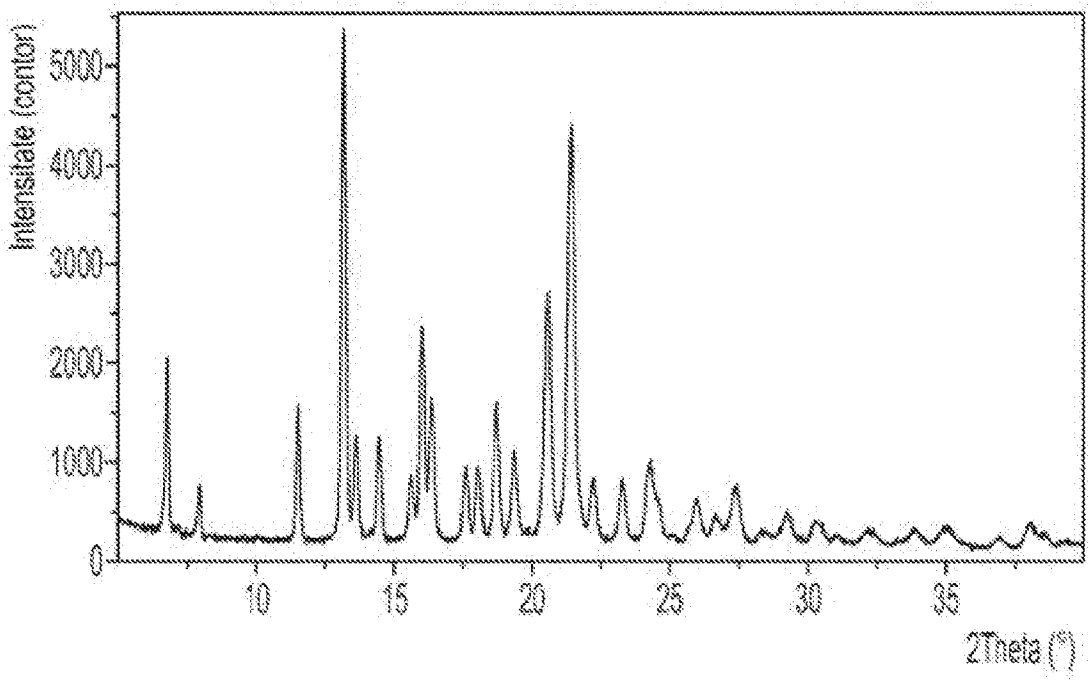


Figura 13

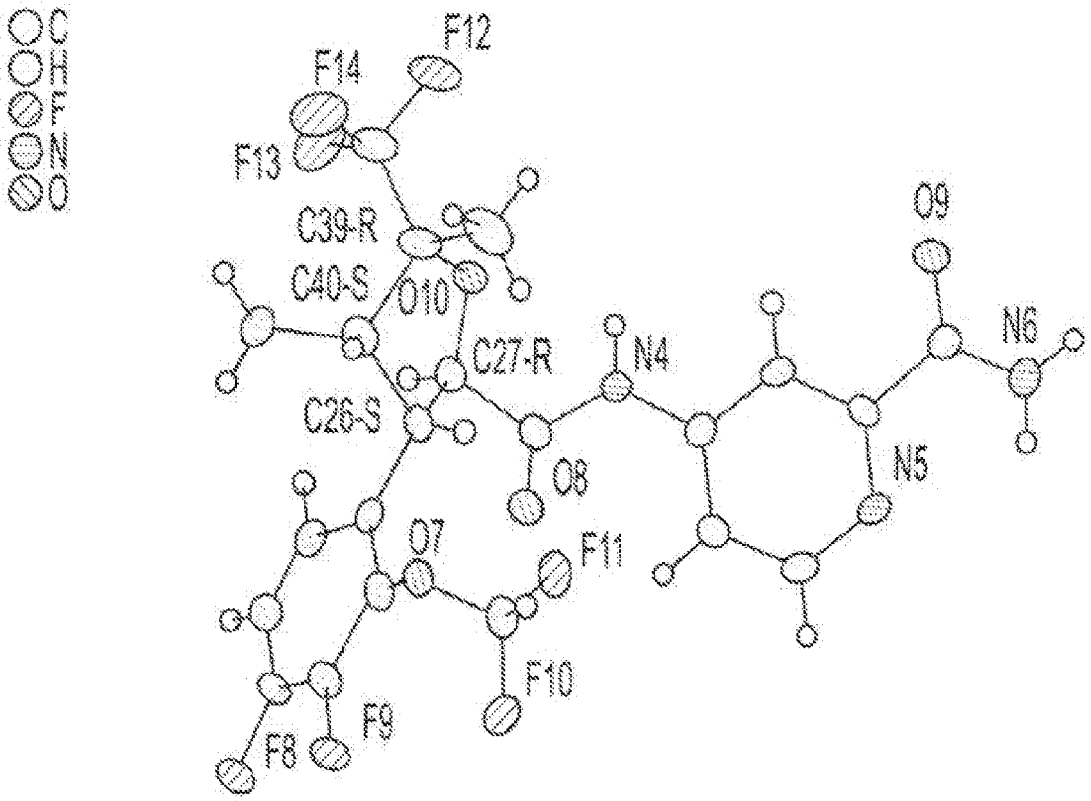

C
H
F
N
O
F12
F14
F13
C39-R
C40-S
O10
C27-R
N4
O9
N6
C26-S
O8
N5
O7
F11
F10
F9
F8

Figura 14

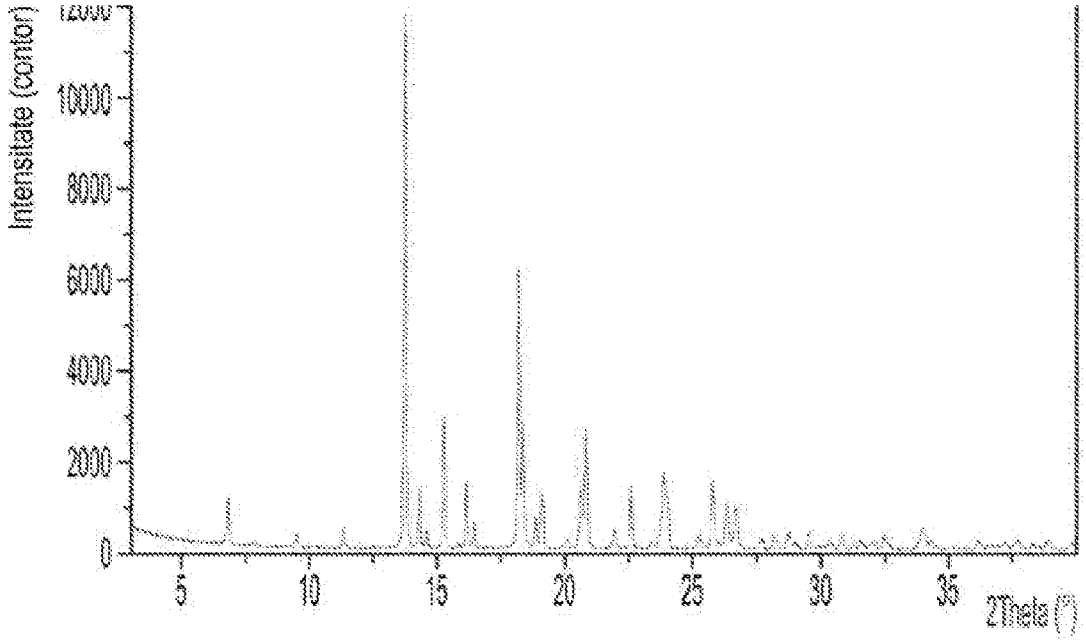


Figura 15

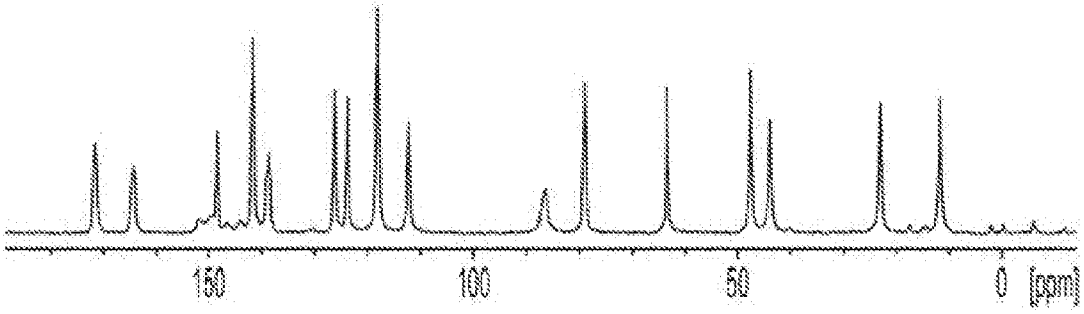


Figura 16

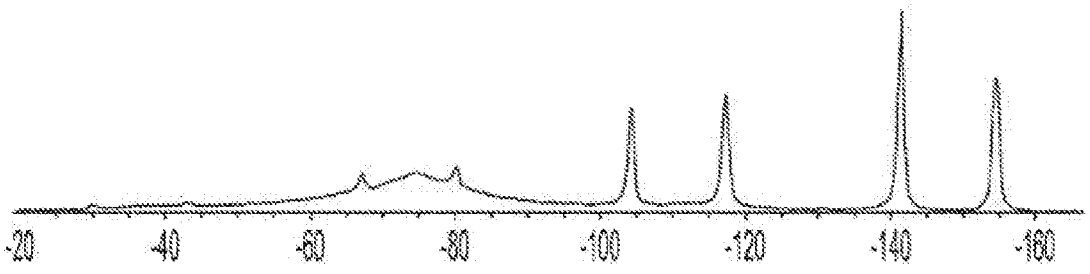


Figura 17

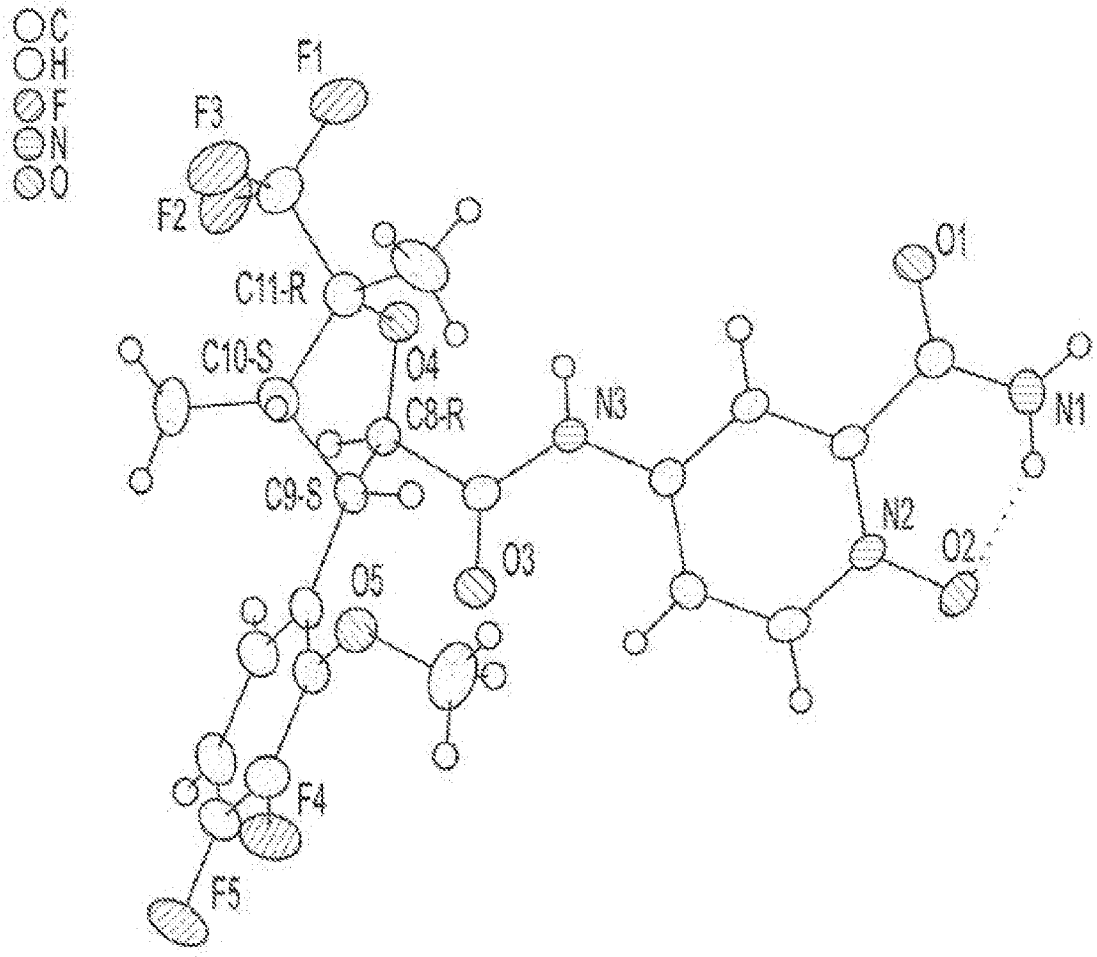


Figura 18

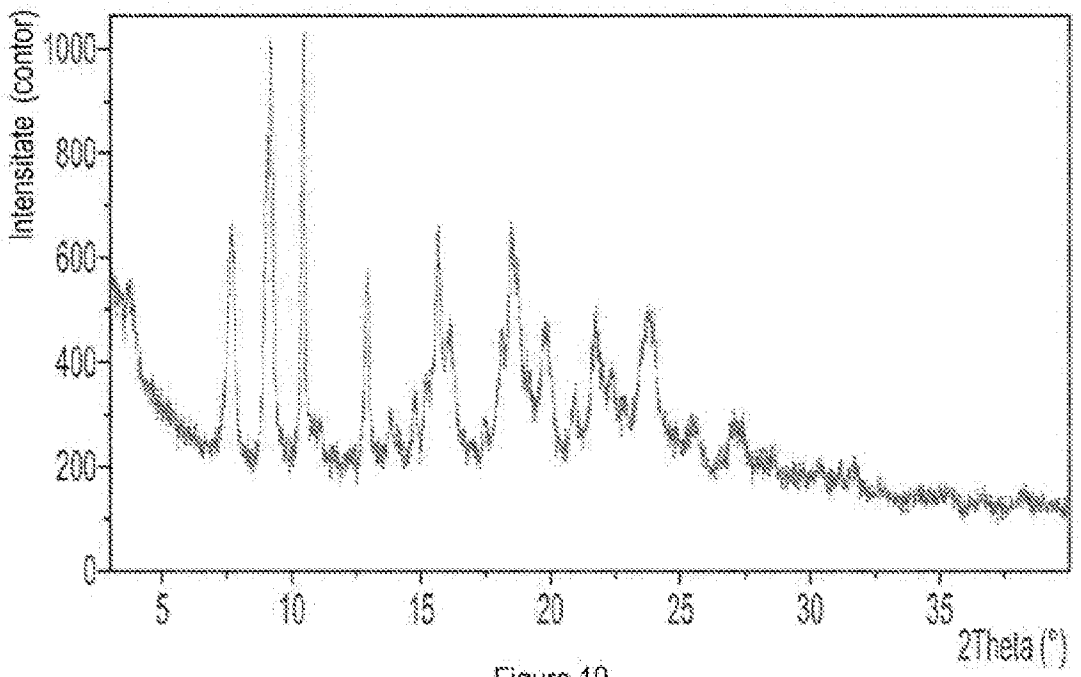


Figura 19

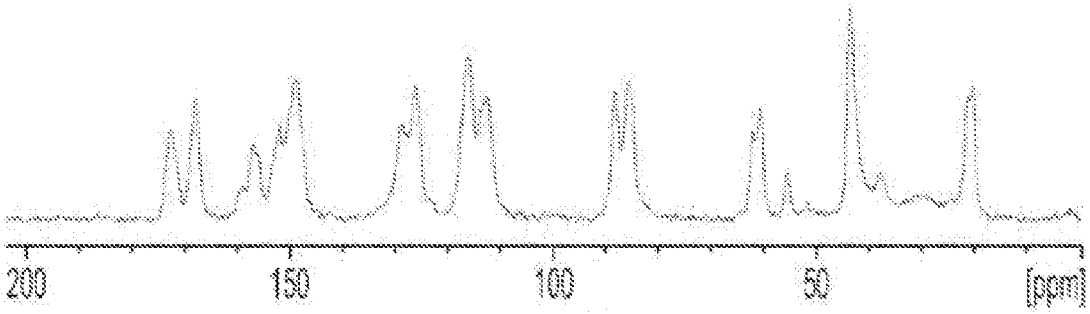


Figura 20

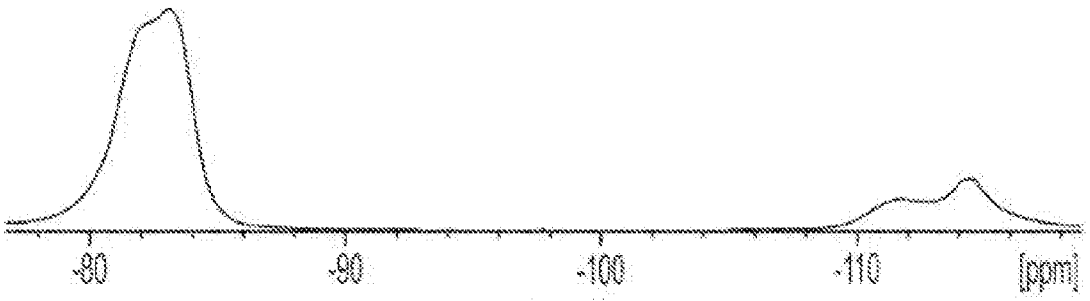


Figura 21

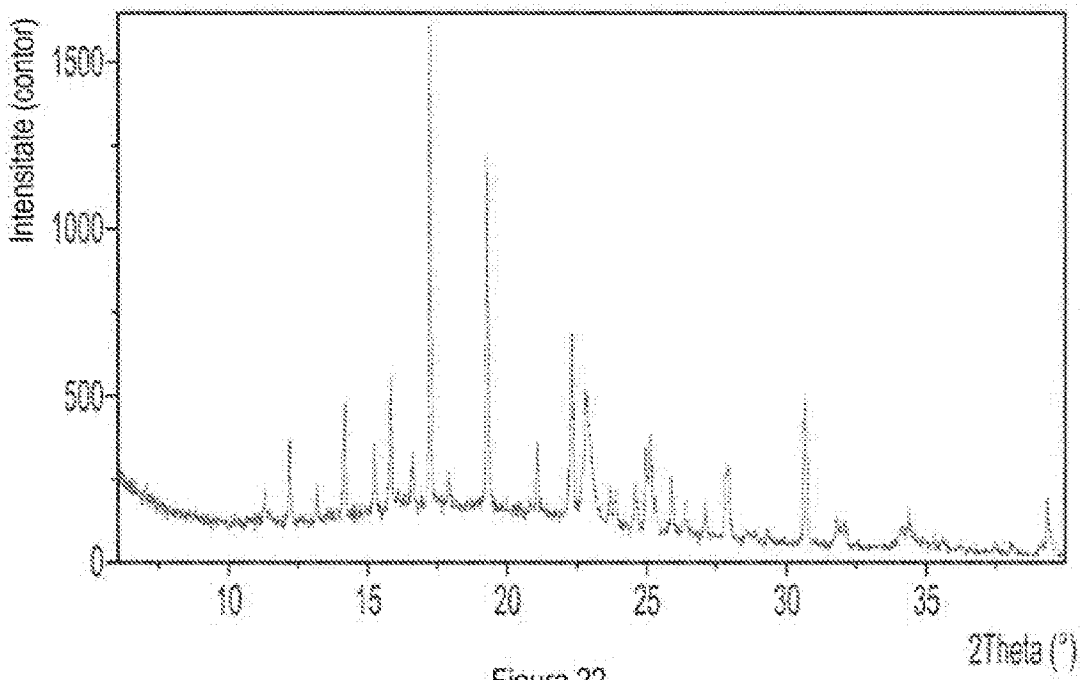


Figura 22

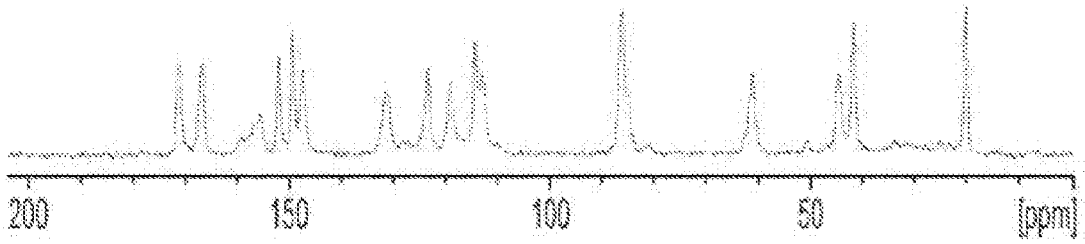


Figura 23

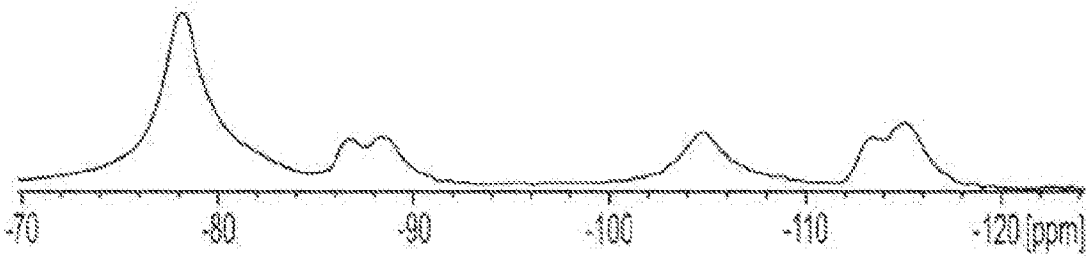


Figura 24

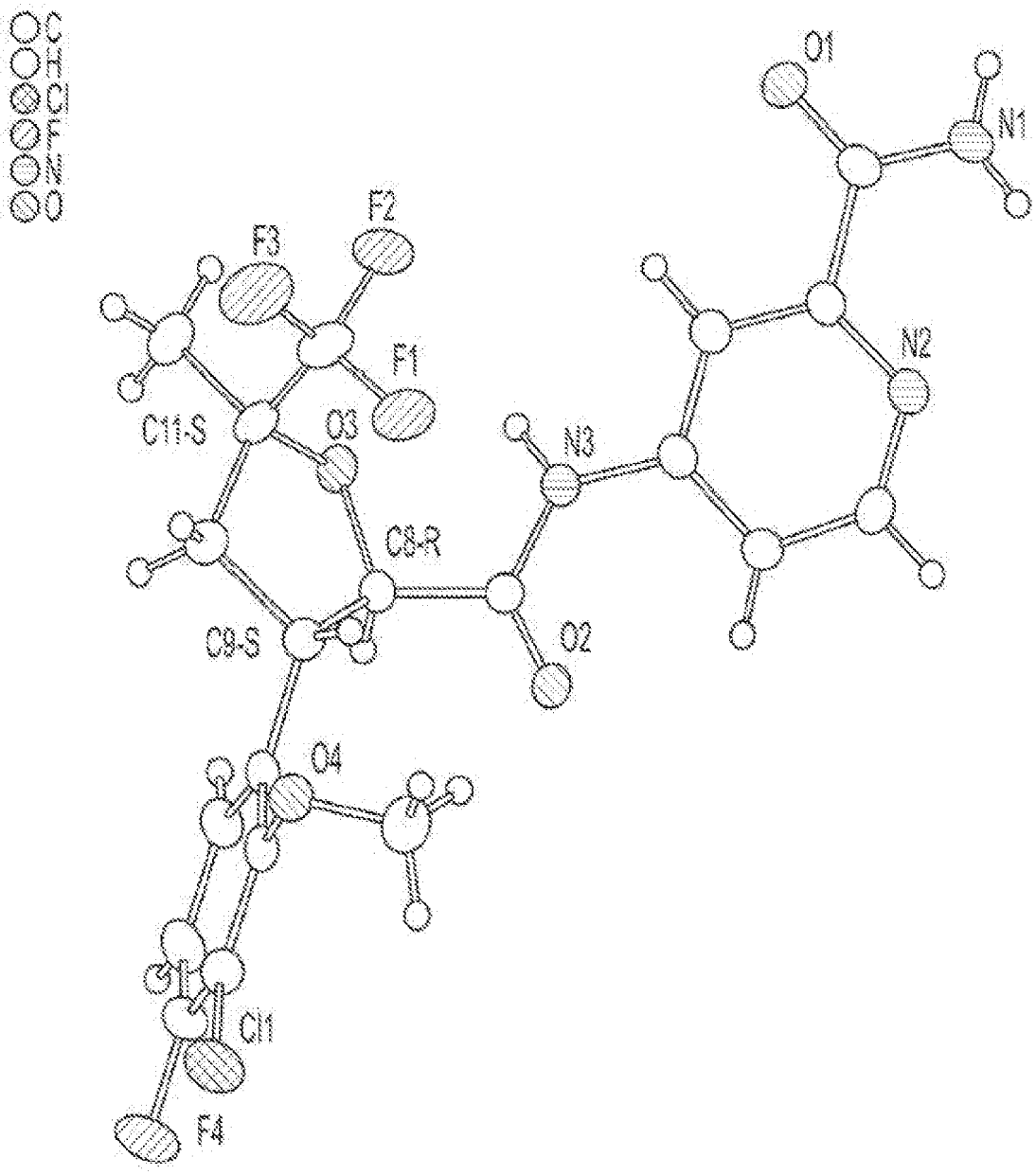


Figura 25

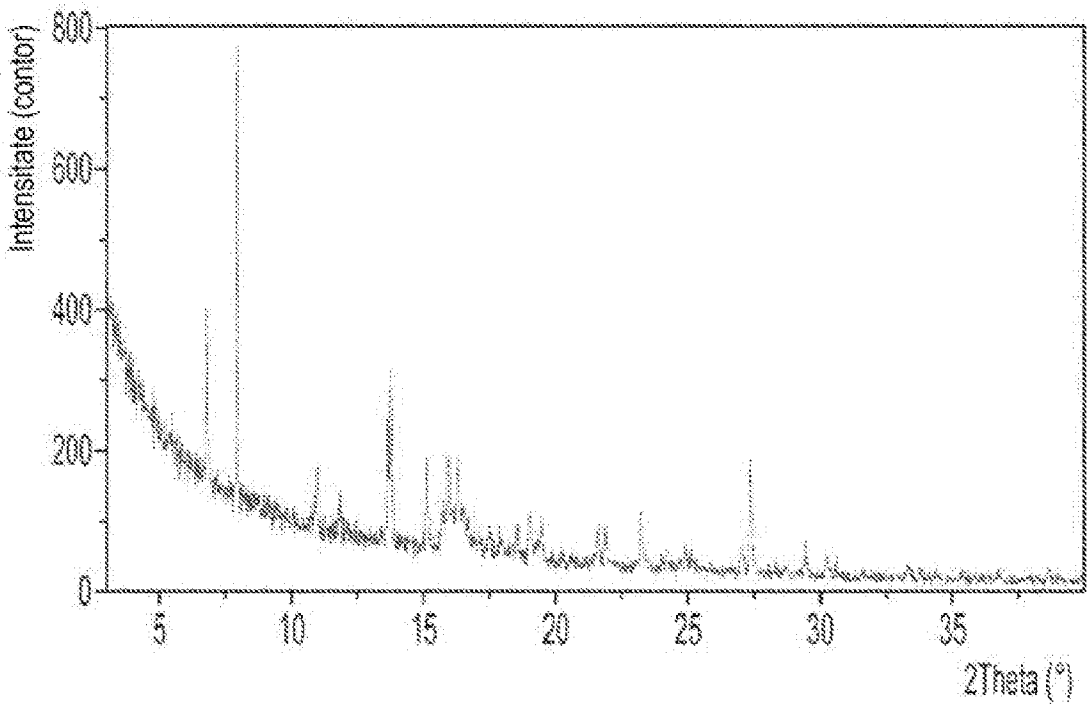


Figura 26