(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 998 396**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2020 PCT/US2020/063290**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2021 WO21113627**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2020 E 20825397 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2024 EP 4069691**

(54) Título: **Tetrahidrofuranos sustituidos como moduladores de los canales de sodio**

(30) Prioridad:

06.12.2019 US 201962944869 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2025

(73) Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (100.00%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US

(72) Inventor/es:

DURRANT, STEVEN, JOHN;
AHMAD, NADIA;
BECK, ELIZABETH, MARY;
CARVALHO MEIRELES, LIDIO;
CHUDYK, EWA, IWONA;
ETXEBARRIA JARDI, GORKA;
GALAN, BHAIRAVI;
HADIDA RUAH, SARA, S.;
HURLEY, DENNIS, JAMES;
KNEGTEL, RONALD, MARCELLUS;
NEUBERT, TIMOTHY, DONALD;
PINDER, JOANNE, LOUISE;
PONTILLO, JOSEPH;
PULLIN, ROBERT;
SCHMIDT, YVONNE;
SHAW, DAVID, MATTHEW;
SKERRATT, SARAH;
STAMOS, DEAN;
THOMSON, STEPHEN, ANDREW;
VIRANI, ANISA, NIZARALI y
WRAY, CHRISTOPHER

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

DESCRIPCIÓN

Tetrahidrofuranos sustituidos como moduladores de los canales de sodio

FONDO

[0001] El dolor es un mecanismo de protección que permite a los animales sanos evitar daños en los tejidos y prevenir daños adicionales en los tejidos lesionados. No obstante, hay muchas enfermedades en las que el dolor persiste más allá de su utilidad, o en las que los pacientes se beneficiarían de la inhibición del dolor. El dolor neuropático es una forma de dolor crónico causado por una lesión de los nervios sensoriales (Dieleman, J.P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137(3): p. 681-8). El dolor neuropático puede dividirse en dos categorías, el dolor causado por un daño metabólico generalizado del nervio y el dolor causado por una lesión nerviosa discreta. Las neuropatías metabólicas incluyen la neuropatía post-herpética, la neuropatía diabética y la neuropatía inducida por fármacos. Entre las indicaciones de lesiones nerviosas discretas se incluyen el dolor post amputación, el dolor post lesión nerviosa quirúrgica y las lesiones por atrapamiento nervioso como el dolor de espalda neuropático.

[0002] Los canales de sodio activados por voltaje (Nav) están implicados en la señalización del dolor. Los Nav son mediadores biológicos de la señalización eléctrica, ya que median en el rápido ascenso del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (por ejemplo, neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos). Las pruebas del papel de estos canales en la fisiología normal, los estados patológicos derivados de mutaciones en los genes de los canales de sodio, los trabajos preclínicos en modelos animales y la farmacología clínica de los agentes moduladores de los canales de sodio conocidos apuntan al papel central de los Nav en la sensación de dolor (Rush, A.M. y T.R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets NaV1.8 Sodium Channels. Mol. Interv., 2007. 7(4): p. 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtypeselective analgesics. Expert Opin. Investig. Drugs 17 (12), p. 1849-64 (2008); Krafte, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr. Opin. Pharmacol. 8 (1), p. 50-56 (2008)). Los Nav intervienen en la rápida subida del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (por ejemplo, neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos) y, por lo tanto, en el inicio de la señalización en esas células (Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed., ed. inglesa). (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Debido al papel que desempeñan los Nav en el inicio y la propagación de las señales neuronales, los antagonistas que reducen las corrientes Nav pueden impedir o reducir la señalización neuronal, y los canales Nav se han considerado objetivos probables para reducir el dolor en condiciones en las que se observa hiperexcitabilidad (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., y Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 7 (2), p. 144-58 (2008)). Se han identificado varios analgésicos clínicamente útiles como inhibidores de los canales Nav. Los fármacos anestésicos locales, como la lidocaína, bloquean el dolor mediante la inhibición de los canales de Nav, y también se ha sugerido que otros compuestos, como la carbamazepina, la lamotrigina y los antidepresivos tricíclicos que han demostrado ser eficaces para reducir el dolor, actúan mediante la inhibición de los canales de sodio (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur. J. Pain 6 Suppl. A, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., y Wang, S. Y., Block of persistent late Na+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J. Membr. Biol. 222 (2), p. 79-90 (2008)).

[0003] Los Na_V forman una subfamilia de la superfamilia de canales iónicos activados por voltaje y comprenden 9 isoformas, denominadas Na_V 1.1 - Na_V 1.9. La localización tisular de las nueve isoformas varía. El Na_V1.4 es el canal de sodio primario del músculo esquelético, y el Na_V1.5 es el canal de sodio primario de los miocitos cardíacos. Los Na_V 1.7, 1.8 y 1.9 se localizan principalmente en el sistema nervioso periférico, mientras que los Na_V 1.1, 1.2, 1.3 y 1.6 son canales neuronales que se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Los comportamientos funcionales de las nueve isoformas son similares pero distintos en los aspectos específicos de su comportamiento dependiente del voltaje y cinético (Catterall, W. A., Goldin, A. L., y Waxman, S. G., Unión Internacional de Farmacología. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol. Rev. 57 (4), p. 397 (2005)).

[0004] Tras su descubrimiento, los canales Na_V1.8 se identificaron como posibles dianas para la analgesia (Akopian, A.N., L. Sivilotti y J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature, 1996. 379(6562): p. 257-62). Desde entonces, se ha demostrado que Na_V1.8 es un portador de la corriente de sodio que mantiene el disparo del potencial de acción en las pequeñas neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) (Blair, N.T. y B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na+ current, TTX-resistant Na+ current, and Ca2+ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J. Neurosci., 2002. 22(23): p. 10277-90). Nav1.8 está implicado en el disparo espontáneo en neuronas dañadas, como las que provocan dolor neuropático (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na+ channel NaV1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J. Physiol, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M.F., et al., A-803467, a potent and selective NaV1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007. 104(20): p. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel NaV1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. Pain, 2006. 123(1-2): pp. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. Pain, 2002. 95(1-2): p. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Nav1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. Neuroscience, 2007. 146(2): p. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals

alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves. Mol. Pain, 2008. 4: p. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. Ann. Neurol., 2008. 64(6): p. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. Pain, 2000. 85(1-2): p. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. FEBS Lett., 2000. 467(2-3): p. 249-52; Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (NaV1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. J. Biol. Chem. 286(46): p. 39836-47). Las pequeñas neuronas del DRG en las que se expresa $Na_v1.8$ incluyen los nociceptores implicados en la señalización del dolor. El $Na_v1.8$ media los potenciales de acción de gran amplitud en las pequeñas neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (Blair, N.T. y B.P. Bean, Roles de la corriente de Na+ sensible a la tetrodotoxina (TTX), la corriente de Na+ resistente a la TTX y la corriente de Ca2+ en los potenciales de acción de las neuronas sensoriales nociceptivas. J. Neurosci., 2002. 22(23): p. 10277-90). El $Na_v1.8$ es necesario para los potenciales de acción rápidos y repetitivos de los nociceptores y para la actividad espontánea de las neuronas dañadas. (Choi, J.S. and S.G. Waxman, Physiological interactions between NaV1.7 and NaV1.8 sodium channels: a computer simulation study. J. Neurophysiol. 106(6): p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, y S.G. Waxman, Contribution of Na(V)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. J. Neurophysiol., 2001. 86(2): p. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na+ channel NaV1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J. Physiol., 2003. 550(Pt 3): p. 921-6). En las neuronas DRG despolarizadas o dañadas, el $Na_v1.8$ parece ser el impulsor de la hiperexcitabilidad (Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006. 103(21): p. 8245-50). En algunos modelos animales de dolor, se ha demostrado que los niveles de expresión de ARNm de $Na_v1.8$ aumentan en el DRG (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. Brain, 135(Pt 2): p. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of NaV1.7, NaV1.8 and NaV1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. Eur. J. Pain, 2008. 12(5): p. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels NaV1.8 and NaV1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. Neurosci. Lett., 512(2): p. 61-6).

[0005] El principal inconveniente de algunos inhibidores de Nav conocidos es su escasa ventana terapéutica, probablemente como consecuencia de su falta de selectividad isoforma. Dado que el $Na_v1.8$ se limita principalmente a las neuronas que perciben el dolor, es poco probable que los bloqueadores selectivos del $Na_v1.8$ induzcan los efectos adversos comunes a los bloqueadores no selectivos del Nav. Por consiguiente, sigue siendo necesario desarrollar moduladores adicionales del canal Nav, preferiblemente aquellos que sean altamente potentes y selectivos para $Na_v1.8$.

RESUMEN

[0006] La invención definida por las reivindicaciones anexas no abarca métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto descrito en el presente documento, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0007] En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables.

[0008] En otro aspecto, la invención se refiere al compuesto de Fórmula (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o a la composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de inhibición de un canal de sodio activado por voltaje en un sujeto mediante la administración del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica al sujeto.

[0009] En otro aspecto más, la invención se refiere al compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de una variedad de enfermedades, trastornos o condiciones, incluyendo, pero no limitado a, dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor por bunionectomía, dolor por herniorrafia o dolor por abdominoplastia), dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica y arritmia cardiaca, administrando el compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica al sujeto.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

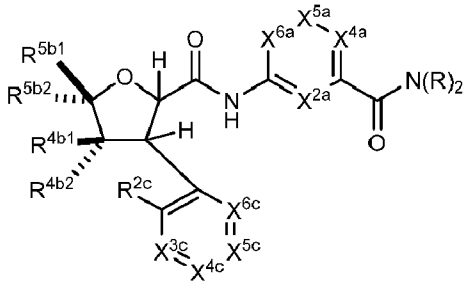
[0010]

La Figura 1 muestra un patrón XRPD característico del Compuesto 7, Forma A.
La Figura 2 muestra el termograma TGA característico del Compuesto 7, Forma A.
La Figura 3 muestra el termograma DSC característico del Compuesto 7, Forma A.
La Figura 4 muestra un patrón XRPD característico del Compuesto 7, Forma B.
La Figura 5 representa un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido característico del compuesto **7**, Forma B.

La Figura 6 representa un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido característico del Compuesto **7**, Forma B.
La Figura 7 representa un termograma TGA característico del Compuesto **7**, Forma B.
La Figura 8 representa un termograma DSC característico del Compuesto **7**, Forma B.
La Figura 9 representa un espectro IR característico del Compuesto **7**, Forma B.
La Figura 10 representa un trazado elipsoidal térmico característico del Compuesto **7**, Forma B.
La Figura 11 representa un trazado elipsoidal térmico característico del Compuesto **9**, Forma A.
La Figura 12 representa un patrón XRPD característico del Compuesto **11**, Forma A.
La Figura 13 representa un patrón XRPD característico del Compuesto **11**, Forma B.
La Figura 14 representa un trazado elipsoidal térmico característico del Compuesto **11**, Forma A.
La Figura 15 representa un patrón XRPD característico del Compuesto **19**, Forma A.
La Figura 16 representa un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido característico del Compuesto **19**, Forma A.
La Figura 17 representa un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido característico del Compuesto **19**, Forma A.
La Figura 18 representa un trazado elipsoidal térmico característico del Compuesto **19**, Forma A.
La Figura 19 representa un patrón XRPD característico del Compuesto **22**, Forma A.
La Figura 20 representa un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido característico del Compuesto **22**, Forma A.
La Figura 21 representa un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido característico del Compuesto **22**, Forma A.
La Figura 22 representa un patrón XRPD característico del Compuesto **23**, Forma A.
La Figura 23 representa un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido característico del Compuesto **23**, Forma A.
La Figura 24 representa un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido característico del Compuesto **23**, Forma A.
La Figura 25 representa un trazado elipsoidal térmico característico del Compuesto **23**, Forma A.
La Figura 26 representa un patrón XRPD característico del Compuesto **25**, Forma A.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0011] En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



I

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X^{2a} es N, N^+-O^-, o C-R^{2a};
X^{4a} es N, N^+-O^-, o C-R^{4a};
X^{5a} es N, N^+-O^-, o C-R^{5a};
X^{6a} es N, N^+-O^-, o C-R^{6a};
cada R es independientemente H o alquilo C_1-C_6;
R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, y R^{6a} son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
X^{3c} es N o C-R^{3c};
X^{4c} es N o C-R^{4c};
X^{5c} es N o C-R^{5c};
X^{6c} es N o C-R^{6c};
R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo;
L^1 es un enlace u O;
L^2 es un enlace o alquileno C_1-C_6;
R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R^{5c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y
R^{6c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
siempre que no más de dos de X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, y X^{6a} sean N o N^+-O^-; y
siempre que no más de uno de X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, y X^{6c} sea N.

[0012] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es C-R^{2a}; X^{5a} es C-R^{5a}; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6, cada uno independientemente; X^{3c} es C-R^{3c}; X^{4c} es C-R^{4c}; X^{5c} es C-R^{5c}; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6.

[0013] A efectos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Manual de Química y Física, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., Ed: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

[0014] Como se usa aquí, el término "compuestos de la invención" se refiere a los compuestos de las fórmulas (I), (I-A), (I-A-1), (I-B), (I-B-1), (I-C), y (I-C-1), y todas las formas de realización de los mismos, como se describe aquí, y a los compuestos identificados en la Tabla A, Tabla B, y Tabla C.

[0015] Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención comprenden múltiples grupos variables (por ejemplo, R, X^{4a}, R^{5b}, etc.). Como reconocerá un experto en la materia, las combinaciones de grupos contempladas por esta invención son aquellas combinaciones que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", en este contexto, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, preferiblemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines aquí descritos. En algunas realizaciones, un compuesto estable o químicamente viable es aquel que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

[0016] Las estructuras químicas representadas en el presente documento deben entenderse tal y como las entendería cualquier experto en la materia. Por ejemplo, con respecto a las fórmulas (I), (I-A), (I-B) y (I-C), un experto en la materia entendería que X^{5a} y X^{6a} están conectados por un enlace doble y que X^{4c} y X^{5c} están conectados por un enlace simple, aunque los enlaces entre estos grupos puedan quedar ocultos por las etiquetas de los átomos en las estructuras químicas. Además, una persona con conocimientos ordinarios entendería que un sustituyente representado como "CF_3" o "F_3C" en una estructura química se refiere a un sustituyente trifluorometilo, independientemente de la representación que aparezca en la estructura química.

[0017] Tal como se utiliza aquí, el término "halo" significa F, Cl, Br o I.

[0018] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada recta o ramificada formado únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y tiene el número especificado de átomos de carbono, que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Por ejemplo, un grupo "alquilo C_1-C_6" es un grupo alquilo que tiene entre uno y seis átomos de carbono.

[0019] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituyen por grupos halo. Por ejemplo, un grupo "haloalquilo C_1-C_6" es un grupo alquilo que tiene entre uno y seis átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituyen por grupos halo.

[0020] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada recta o ramificada compuesto únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y tiene el número especificado de átomos de carbono, que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Por ejemplo, un grupo "alquenilo C_2-C_6" es un grupo alquenilo que tiene entre dos y seis átomos de carbono.

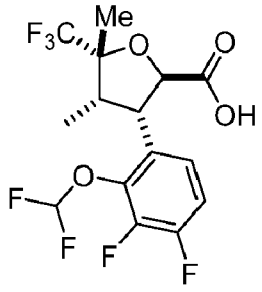
[0021] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado saturado estable, no aromático, mono o bicíclico (fusionado, en puente o espiro) compuesto únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que tiene el número especificado de átomos de carbono en anillo y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple. Por ejemplo, un grupo "cicloalquilo C_3-C_8" es un grupo cicloalquilo que tiene entre tres y ocho átomos de carbono.

[0022] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquileno" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo divalente, recto o ramificado, formado únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y tiene el número especificado de átomos de carbono, que está unido al resto de la molécula por dos enlaces simples. Por ejemplo, un grupo "alquileno C_1-C_6" es un grupo alquileno que tiene entre uno y seis átomos de carbono.

[0023] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo no sustituido o sustituido con los sustituyentes identificados posteriormente. Por ejemplo, un grupo que está "opcionalmente sustituido con 1-2 halo" puede no estar sustituido, estar sustituido con 1 grupo halo o estar sustituido con 2 grupos halo.

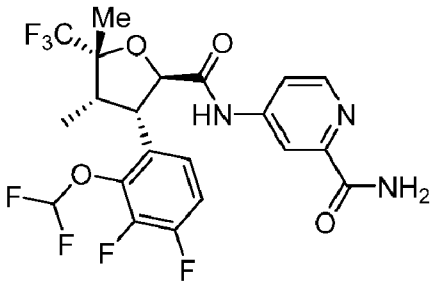
[0024] A menos que se especifique lo contrario, los compuestos de la invención, tanto si se identifican por su nombre químico como por su estructura química, incluyen todos los estereoisómeros (p. ej., enantiómeros y diastereómeros), isómeros de doble enlace (p. ej., (Z) y (E)), isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos identificados por los nombres químicos y las estructuras químicas proporcionadas en el presente documento. Además, los estereoisómeros simples, los isómeros de doble enlace, los isómeros conformacionales y los tautómeros, así como las mezclas de estereoisómeros, isómeros de doble enlace, isómeros conformacionales y tautómeros están dentro del alcance de la invención.

[0025] Como se usa aquí, en cualquier estructura o fórmula química, un enlace recto en negrita o en hash (o , respectivamente) unido a un estereocentro de un compuesto, como en



denota la estereoquímica relativa del estereocentro, en relación con otro(s) estereocentro(s) al(a los) que se unen enlaces rectos en negrita o en hash.

[0026] Tal como se utiliza en el presente documento, en cualquier estructura o fórmula química, un enlace en cuña en negrita o en hash (o , respectivamente) unido a un estereocentro de un compuesto, como en



denota la estereoquímica absoluta del estereocentro, así como la estereoquímica relativa del estereocentro, en relación con otro(s) estereocentro(s) al(a los) que se unen enlaces en cuña en negrita o en hash.

[0027] Tal como se utiliza en el presente documento, el prefijo "*rac-*", cuando se utiliza en relación con un compuesto quiral, se refiere a una mezcla racémica del compuesto. En un compuesto que lleva el prefijo "*rac-*", los designadores (R)- y (S)- del nombre químico reflejan la estereoquímica relativa del compuesto.

[0028] Tal como se utiliza en el presente documento, el prefijo "*rel-*", cuando se utiliza en relación con un compuesto quiral, se refiere a un único enantiómero de configuración absoluta desconocida. En un compuesto que lleva el prefijo "*rel-*", los designadores (R)- y (S)- en el nombre químico reflejan la estereoquímica relativa del compuesto, pero no reflejan necesariamente la estereoquímica absoluta del compuesto.

[0029] Tal como se utiliza aquí, el término "compuesto", cuando se refiere a los compuestos de la invención, se refiere a una colección de moléculas que tienen estructuras químicas idénticas, excepto que puede haber variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. El término "compuesto" incluye tal colección de moléculas sin tener en cuenta la pureza de una muestra dada que contenga la colección de moléculas. Así, el término "compuesto" incluye tal conjunto de moléculas en forma pura, en una mezcla (por ejemplo, solución, suspensión, coloide o composición farmacéutica, o forma de dosificación) con una o más sustancias, o en forma de hidrato, solvato o cocristal.

[0030] En la especificación y las reivindicaciones, a menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular en cualquier compuesto de la invención se entiende que representa cualquier isótopo estable del elemento especificado. En los Ejemplos, cuando un átomo no se designa específicamente como un

isótopo particular en ningún compuesto de la invención, no se hizo ningún esfuerzo para enriquecer ese átomo en un isótopo particular, y por lo tanto una persona con conocimientos ordinarios en la materia entendería que dicho átomo probablemente estaba presente aproximadamente en la composición isotópica de abundancia natural del elemento especificado.

[0031] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "estable", cuando se refiere a un isótopo, significa que no se sabe que el isótopo experimente una desintegración radiactiva espontánea. Los isótopos estables incluyen, entre otros, los isótopos para los que no se identifica ningún modo de desintegración en V.S. Shirley & C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (enero de 1980).

[0032] Tal como se utiliza aquí en la especificación y las reivindicaciones, "H" se refiere al hidrógeno e incluye cualquier isótopo estable de hidrógeno, a saber, ^{1H}y D. En los Ejemplos, donde un átomo se designa como "H", no se hizo ningún esfuerzo para enriquecer ese átomo en un isótopo particular de hidrógeno, y por lo tanto una persona de habilidad ordinaria en el arte entendería que tal átomo de hidrógeno probablemente estaba presente en aproximadamente la concentración de abundancia natural de hidrógeno.

[0033] Como se usa aquí, "^{1}H" se refiere al protio. Cuando un átomo de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se designa como protio, el protio está presente en la posición especificada al menos en la concentración de abundancia natural de protio.

[0034] Tal como se utilizan en el presente documento, "D," "d," y "^{2}H" se refieren al deuterio.

[0035] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen cada átomo constituyente en aproximadamente la composición isotópica de abundancia natural del elemento especificado.

[0036] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen uno o más átomos que tienen una masa atómica o número másico que difiere de la masa atómica o número másico del isótopo más abundante del elemento especificado (compuestos y sales "marcados con isótopos"). Ejemplos de isótopos estables comercialmente disponibles y adecuados para la invención incluyen, sin limitación, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y fósforo, por ejemplo ^{2}H, ^{13}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, y ^{31}P, respectivamente.

[0037] Los compuestos y sales marcados con isótopos pueden utilizarse de diversas formas beneficiosas, incluso como medicamentos. En algunas realizaciones, los compuestos y sales marcados con isótopos están marcados con deuterio (^{2}H). Los compuestos y sales marcados con deuterio (^{2}H) son terapéuticamente útiles y presentan ventajas terapéuticas potenciales sobre los compuestos no marcados con 2H. En general, los compuestos y sales marcados con deuterio (^{2}H) pueden tener una mayor estabilidad metabólica en comparación con los que no están marcados con isótopos debido al efecto isotópico cinético que se describe a continuación. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en un aumento de la semivida in vivo o en dosis más bajas, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferente de la presente invención. Los compuestos y sales marcados con isótopos pueden prepararse normalmente siguiendo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis, los ejemplos y la descripción correspondiente, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

[0038] Los compuestos y sales marcados con deuterio (^{2}H) pueden manipular la tasa de metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto cinético isotópico primario. El efecto cinético isotópico primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez está causado por el cambio en las energías del estado fundamental de los enlaces covalentes implicados en la reacción. El intercambio de un isótopo más pesado suele dar lugar a una disminución de la energía de estado fundamental para un enlace químico y, por tanto, provoca una reducción de la velocidad de ruptura del enlace. Si la rotura del enlace se produce en o en las proximidades de una región de punto de ensilladura a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, las relaciones de distribución de los productos pueden alterarse sustancialmente. Por ejemplo, si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de k_H/k_D = 2-7 son típicas. Para más información, véase S. L. Harbeson y R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417.

[0039] La concentración de un isótopo (por ejemplo, deuterio) incorporado en una posición dada de un compuesto marcado isotópicamente de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza aquí, significa la relación entre la abundancia de un isótopo en una posición dada en un compuesto (o sal) marcado con isótopos y la abundancia natural del isótopo.

[0040] Cuando un átomo en un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se designa como deuterio, dicho compuesto (o sal) tiene un factor de enriquecimiento isotópico para dicho átomo de al menos 3000 (-45% de incorporación de deuterio). En algunas realizaciones, el factor de enriquecimiento isotópico es de al menos 3500 (~52,5% de incorporación de deuterio), al menos 4000 (-60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (~67,5% de

incorporación de deuterio), al menos 5000 (~75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (~82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (~90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (~95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (~97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (~99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (~99,5% de incorporación de deuterio).

[0041] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R es H. En otras realizaciones, cada R es independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, $N(R)_2$ es $NHCH_3$.

[0042] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es N. En otras realizaciones, X^{2a} es C-R^{2a}. En algunas realizaciones, R^{2a}, es H, D, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2a} es H, D, F, o CH_3. En algunas realizaciones, X^{2a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo. En otras realizaciones, X^{2a} es N, C-H, C-D, C-CH_3 o C-F.

[0043] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es C-R^{2a}; y R^{2a}, es H.

[0044] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N. En otras realizaciones, X^{4a} es N^+-O^-. En otras realizaciones, X^{4a} es C-R^{4a}. En algunas realizaciones, R^{4a} es halo. En otras realizaciones, R^{4a} es H o halo. En otras realizaciones, R^{4a} es H o F. En otras realizaciones, X^{4a} es C-F. En algunas realizaciones, X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H, o C-halo. En otras realizaciones, X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H o C-F.

[0045] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es C-R^{4a}; y R^{4a} es halo.

[0046] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5a} es N. En otras realizaciones, X^{5a} es C-R^{5a}. En algunas realizaciones, R^{5a} es H, D, halo o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5a} es H, D, F o CH_3. En algunas realizaciones, X^{5a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo. En otras realizaciones, X^{5a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F.

[0047] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5a} es C-R^{5a}; y R^{5a} es H.

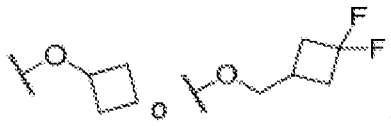
[0048] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{6a} es N. En otras realizaciones, X^{6a} es C-R^{6a}. En algunas realizaciones, R^{6a} es H, D, halo o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{6a} es H, D, F o CH_3. En algunas realizaciones, X^{6a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo. En otras realizaciones, X^{6a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F.

[0049] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{6a} es C-R^{6a}; y R^{6a} es H.

[0050] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, o ciclopropilo. En otras realizaciones, R^{4b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} es CH_3, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es CH_3.

[0051] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, o CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} es CH_3, y R^{5b2} es CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es CF_3, y R^{5b2} es CH_3.

[0052] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo. En otras realizaciones, R^{2c} es H. En otras realizaciones, R^{2c} es alcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo. En otras realizaciones, R^{2c} es OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, u $OCHF_2$. En otras realizaciones, R^{2c} es H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



En otras realizaciones, R^{2c} es OH. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCD_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_2CH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es $OCHF_2$.

[0053] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{3c} es N. En otras realizaciones, X^{3c} es C-R^{3c}. En otras realizaciones, R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3, F, o Cl. En algunas realizaciones, X^{3c} es N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, o C-Cl.

[0054] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X^{3c} es C-R^{3c}; y R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es halo. En otras realizaciones, R^{3c} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es H, F, Cl o CH_3. En otras realizaciones, R^{3c} es H. En otras realizaciones, R^{3c} es F. En otras realizaciones, R^{3c} es Cl. En otras realizaciones, R^{3c} es CH_3.

[0055] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4c} es N. En otras realizaciones, X^{4c} es C-R^{4c}. En otras realizaciones, R^{4c} es H, halo o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4c} es H, CHF_2, CF_3 o F. En algunas realizaciones, X^{4c} es N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, o C-F.

[0056] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4c} es C-R^{4c}; y R^{4c} es halo. En otras realizaciones, R^{4c} es F.

[0057] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5c} es N. En otras realizaciones, X^{5c} es C-R^{5c}. En otras realizaciones, R^{5c} es H o halo. En otras realizaciones, R^{5c} es H, D o Cl. En algunas realizaciones, X^{5c} es N, C-H, C-D o C-Cl.

[0058] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5c} es C-R^{5c}; y R^{5c} es H.

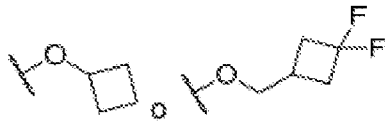
[0059] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{6c} es N. En otras realizaciones, X^{6c} es C-R^{6c}. En otras realizaciones, R^{6c} es H o halo. En otras realizaciones, R^{6c} es H o F. En algunas realizaciones, X^{6c} es N, C-H o C-F.

[0060] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{6c} es H.

[0061] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo; X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H, o C-halo; X^{5a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo; X^{6a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo; cada R es H o CH_3; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es H, halo o haloalquilo C_1-C_6; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H o halo; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H o halo.

[0062] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0063] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F; X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H, o C-F; X^{5a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F; X^{6a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F; cada R es H o CH_3; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, o ciclopropilo; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, o CF_3; R^{2c} is H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



; X^{3c} es N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, o C-Cl; X^{4c} es N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, o C-F; X^{5c} es N, C-H, C-D, o C-Cl; y X^{6c} es N, C-H, o C-F.

[0064] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0065] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0066] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0067] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0068] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0069] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

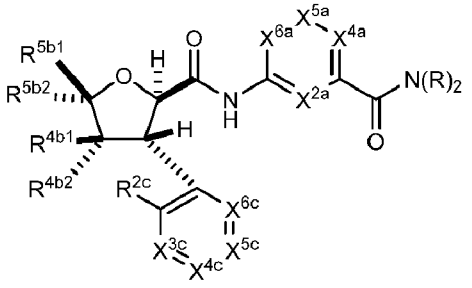
[0070] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{4b1} es H; R^{4b2} es CH_3; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0071] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0072] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; y R^{4b1} es H; R^{4b2} es CH_3; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0073] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) (incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores del mismo), es decir, el compuesto en forma no salina.

[0074] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A)



I-A ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X^{2a} es N, N^+-O^-, o C-R^{2a};
X^{4a} es N, N^+-O^-, o C-R^{4a};
X^{5a} es N, N^+-O^-, o C-R^{5a};
X^{6a} es N, N^+-O^-, o C-R^{6a};
cada R es independientemente H o alquilo C_1-C_6;
R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, y R^{6a} son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
X^{3c} es N o C-R^{3c};
X^{4c} es N o C-R^{4c};
X^{5c} es N o C-R^{5c};
X^{6c} es N o C-R^{6c};
R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo;
L^1 es un enlace u O;
L^2 es un enlace o alquileno C_1-C_6;
R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y
R^{6c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
siempre que no más de dos de X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, y X^{6a} sean N o N^+-O^-; y
siempre que no más de uno de X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, y X^{6c} sea N.

[0075] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es C-R^{2a}; X^{5a} es C-R^{5a}; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6, cada uno independientemente; X^{3c} es C-R^{3c}; X^{4c} es C-R^{4c}; X^{5c} es C-R^{5c}; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6.

[0076] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R es H. En otras realizaciones, cada R es independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, $N(R)_2$ es $NHCH_3$.

[0077] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es N. En otras realizaciones, X^{2a} es C-R^{2a}. En algunas realizaciones, R^{2a}, es H, D, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2a} es H, D, F, o CH_3. En algunas realizaciones, X^{2a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo. En otras realizaciones, X^{2a} es N, C-H, C-D, C-CH_3 o C-F.

[0078] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es C-R^{2a}; y R^{2a}, es H.

[0079] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N. En otras realizaciones, X^{4a} es N^+-O^-. En otras realizaciones, X^{4a} es C-R^{4a}. En algunas realizaciones, R^{4a} es halo. En otras realizaciones, R^{4a} es H o halo. En otras realizaciones, R^{4a} es H o F. En otras realizaciones, X^{4a} es C-F. En algunas realizaciones, X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H, o C-halo. En otras realizaciones, X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H o C-F.

[0080] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es C-R^{4a}; y R^{4a} es halo.

[0081] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5a} es N. En otras realizaciones, X^{5a} es C-R^{5a}. En algunas realizaciones, R^{5a} es H, D, halo o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5a} es H, D, F o CH_3. En algunas realizaciones, X^{5a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo. En otras realizaciones, X^{5a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F.

[0082] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5a} es C-R^{5a}; y R^{5a} es H.

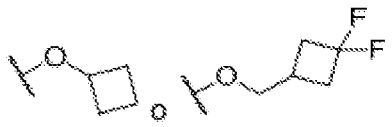
[0083] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{6a} es N. En otras realizaciones, X^{6a} es C-R^{6a}. En algunas realizaciones, R^{6a} es H, D, halo o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{6a} es H, D, F o CH_3. En algunas realizaciones, X^{6a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo. En otras realizaciones, X^{6a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F.

[0084] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X^{6a} es C-R^{6a}; y R^{6a} es H.

[0085] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, o ciclopropilo. En otras realizaciones, R^{4b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} es CH_3, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es CH_3.

[0086] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, o CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2b1} es haloalquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} es CH_3, y R^{5b2} es CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es CF_3, y R^{5b2} es CH_3.

[0087] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo. En otras realizaciones, R^{2c} es H. En otras realizaciones, R^{2c} es alcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo. En otras realizaciones, R^{2c} es OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, u $OCHF_2$. En otras realizaciones, R^{2c} es H, F CH_3, $CH{=}CH_2$, OH OCH_3, OCD_3 OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



En otras realizaciones, R^{2c} es OH. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCD_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_2CH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es $OCHF_2$.

[0088] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{3c} es N. En otras realizaciones, X^{3c} es C-R^{3c}. En otras realizaciones, R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3, F, o Cl. En algunas realizaciones, X^{3c} es N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, o C-Cl.

[0089] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X^{3c} es C-R^{3c}; y R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es halo. En otras realizaciones, R^{3c} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es H, F, Cl o CH_3. En otras realizaciones, R^{3c} es H. En otras realizaciones, R^{3c} es F. En otras realizaciones, R^{3c} es Cl. En otras realizaciones, R^{3c} es CH_3.

[0090] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4c} es N. En otras realizaciones, X^{4c} es C-R^{4c}. En otras realizaciones, R^{4c} es H, halo o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4c} es H, CHF_2, CF_3 o F. En algunas realizaciones, X^{4c} es N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, o C-F.

[0091] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4c} es C-R^{4c}; y R^{4c} es halo. En otras realizaciones, R^{4c} es F.

[0092] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5c} es N. En otras realizaciones, X^{5c} es C-R^{5c}. En otras realizaciones, R^{5c} es H o halo. En otras realizaciones, R^{5c} es H, D o Cl. En algunas realizaciones, X^{5c} es N, C-H, C-D o C-Cl.

[0093] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5c} es C-R^{5c}; y R^{5c} es H.

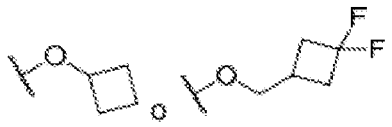
[0094] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{6c} es N. En otras realizaciones, X^{6c} es C-R^{6c}. En otras realizaciones, R^{6c} es H o halo. En otras realizaciones, R^{6c} es H o F. En algunas realizaciones, X^{6c} es N, C-H o C-F.

[0095] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{6c} es H.

[0096] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo; X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H, o C-halo; X^{5a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo; X^{6a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo; cada R es H o CH_3; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es H, halo o haloalquilo C_1-C_6; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H o halo; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H o halo.

[0097] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0098] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F; X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H, o C-F; X^{5a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F; X^{6a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F; cada R es H o CH_3; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, o ciclopropilo; R^{5b1} y R^{a2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, o CF_3; R^{2c} is H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



; X^{3c} es N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, o C-Cl; X^{4c} es N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, o C-F; X^{5c} es N, C-H, C-D, o C-Cl; y X^{6c} es N, C-H, o C-F.

[0099] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0100] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0101] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4bl} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0102] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4bl} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi

C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0103] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0104] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

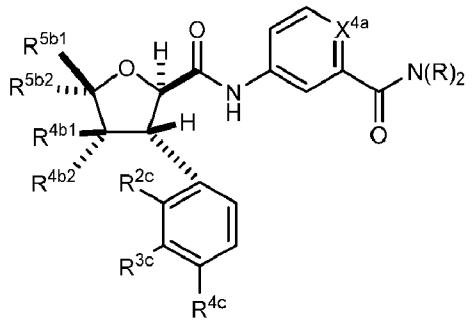
[0105] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{4b1} es H; R^{4b2} es CH_3; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0106] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0107] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; y R^{4b1} es H; R^{4b2} es CH_3; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0108] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A) (incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores del mismo), es decir, el compuesto en forma no salina.

[0109] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1)



I-A-1

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X^{4a} es N, N^+-O^-, o C-R^{4a};
cada R es independientemente H o alquilo C_1-C_6;
R^{4a} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4bl} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6;
R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y
R^{4c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

[0110] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N. En otras realizaciones, X^{4a} es N^+-O^-. En otras realizaciones, X^{4a} es C-R^{4a}. En otras realizaciones, X^{4a} es C-F.

[0111] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R es H. En otras realizaciones, cada R es independientemente H o CH_3. En otras

realizaciones, $N(R)_2$ es $NHCH_3$.

[0112] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4a} es halo.

[0113] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, R^{4b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4bl} es CH_3, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es CH_3.

[0114] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} es CH_3, y R^{5b2} es CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es CF_3, y R^{5b2} es CH_3.

[0115] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es alcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, u $OCHF_2$. En otras realizaciones, R^{2c} es OH. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCD_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_2CH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es $OCHF_2$.

[0116] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es halo. En otras realizaciones, R^{3c} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es H, F, Cl o CH_3. En otras realizaciones, R^{3c} es H. En otras realizaciones, R^{3c} es F. En otras realizaciones, R^{3c} es Cl. En otras realizaciones, R^{3c} es CH_3.

[0117] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4c} es halo. En otras realizaciones, R^{4c} es F.

[0118] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0119] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0120] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0121] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0122] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0123] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0124] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0125] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es H; R^{4b2} es CH_3; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

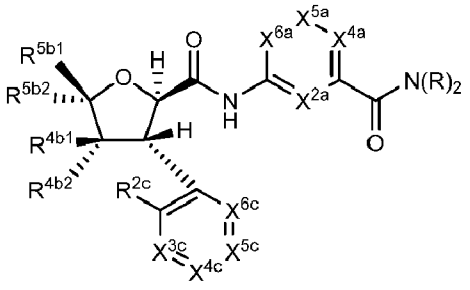
[0126] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0127] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es H; y R^{4b2} es CH_3; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0128] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A-1) (incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores del mismo), es decir, el compuesto en forma no salina.

[0129] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B)



I-B

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X^{2a} es N, N^+-O^-, o C-R^{2a};
X^{4a} es N, N^+-O^-, o C-R^{4a};
X^{5a} es N, N^+-O^-, o C-R^{5a};
X^{6a} es N, N^+-O^-, o C-R^{6a};
cada R es independientemente H o alquilo C_1-C_6;
R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, y R^{6a} son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
X^{3c} es N o C-R^{3c};
X^{4c} es N o C-R^{4c};
X^{5c} es N o C-R^{5c};
X^{6c} es N o C-R^{6c};
R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo;
L^1 es un enlace u O;
L^2 es un enlace o alquileno C_1-C_6;
R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y
R^{6c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
siempre que no más de dos de X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, y X^{6a} sean N o N^+-O^-; y
siempre que no más de uno de X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, y X^{6c} sea N.

[0130] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es C-R^{2a}; X^{5a} es C-R^{5a}; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{4bl} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6, cada uno independientemente; X^{3c} es C-R^{3c}; X^{4c} es C-R^{4c}; X^{5c} es C-R^{5c}; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6.

[0131] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R es H. En otras realizaciones, cada R es independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, $N(R)_2$ es $NHCH_3$.

[0132] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es N. En otras realizaciones, X^{2a} es C-R^{2a}. En algunas realizaciones, R^{2a} es H, D, halo o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2a} es H, D, F o CH_3. En algunas realizaciones, X^{2a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo. En otras realizaciones, X^{2a} es N, C-H, C-D, C-CH_3 o C-F.

[0133] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es C-R^{2a}; y R^{2a} es H.

[0134] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N. En otras realizaciones, X^{4a} es N^+-O^-. En otras realizaciones, X^{4a} es C-R^{4a}. En algunas realizaciones, R^{4a} es halo. En otras realizaciones, R^{4a} es H o halo. En otras realizaciones, R^{4a} es H o F. En otras realizaciones, X^{4a} es C-F. En algunas realizaciones, X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H, o C-halo. En otras realizaciones, X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H o C-F.

[0135] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es C-R^{4a}; y R^{4a} es halo.

[0136] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5a} es N. En otras realizaciones, X^{5a} es C-R^{5a}. En algunas realizaciones, R^{5a} es H, D, halo o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5a} es H, D, F o CH_3. En algunas realizaciones, X^{5a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo. En otras realizaciones, X^{5a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F.

[0137] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5a} es C-R^{5a}; y R^{5a} es H.

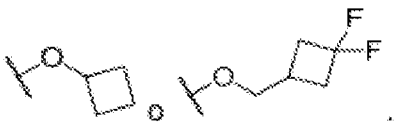
[0138] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{6a} es N. En otras realizaciones, X^{6a} es C-R^{6a}. En algunas realizaciones, R^{6a} es H, D, halo o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{6a} es H, D, F o CH_3. En algunas realizaciones, X^{6a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo. En otras realizaciones, X^{6a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F.

[0139] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{6a} es C-R^{6a}; y R^{6a} es H.

[0140] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, o ciclopropilo. En otras realizaciones, R^{4b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} es CH_3, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es CH_3.

[0141] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, o CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} es CH_3, y R^{5b2} es CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es CF_3, y R^{5b2} es CH_3.

[0142] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo. En otras realizaciones, R^{2c} es H. En otras realizaciones, R^{2c} es alcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo. En otras realizaciones, R^{2c} es OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, u $OCHF_2$. En otras realizaciones, R^{2c} es H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



En otras realizaciones, R^{2c} es OH. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCD_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_2CH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es $OCHF_2$.

[0143] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{3c} es N. En otras realizaciones, X^{3c} es C-R^{3c}. En otras realizaciones, R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3, F, o Cl. En algunas realizaciones, X^{3c} es N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, o C-Cl.

[0144] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en el que X^{3c} es C-R^{3c}; y R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es halo. En otras realizaciones, R^{3c} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es H, F, Cl o CH_3. En otras realizaciones, R^{3c} es H. En otras realizaciones, R^{3c} es F. En otras realizaciones, R^{3c} es Cl. En otras realizaciones, R^{3c} es CH_3.

[0145] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4c} es N. En otras realizaciones, X^{4c} es C-R^{4c}. En otras realizaciones, R^{4c} es H, halo o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4c} es H, CHF_2, CF_3 o F. En algunas realizaciones, X^{4c} es N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, o C-F.

[0146] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4c} es C-R^{4c}; y R^{4c} es halo. En otras realizaciones, R^{4c} es F.

[0147] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5c} es N. En otras realizaciones, X^{5c} es C-R^{5c}. En otras realizaciones, R^{5c} es H o halo. En otras realizaciones, R^{5c} es H, D o Cl. En algunas realizaciones, X^{5c} es N, C-H, C-D o C-Cl.

[0148] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5c} es C-R^{5c}; y R^{5c} es H.

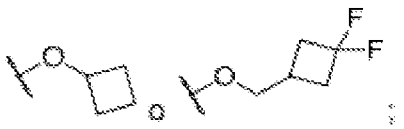
[0149] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{6c} es N. En otras realizaciones, X^{6c} es C-R^{6c}. En otras realizaciones, R^{6c} es H o halo. En otras realizaciones, R^{6c} es H o F. En algunas realizaciones, X^{6c} es N, C-H o C-F.

[0150] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{6c} es H.

[0151] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo; X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H, o C-halo; X^{5a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo; X^{6a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo; cada R es H o CH_3; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es H, halo o haloalquilo C_1-C_6; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H o halo; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H o halo.

[0152] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0153] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F; X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H, o C-F; X^{5a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F; X^{6a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F; cada R es H o CH_3; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, o ciclopropilo; R^{5b1} y R^{a2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, o CF_3; R^{2c} is H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



$X3^c$ es N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, o C-Cl; X^{4c} es N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, o C-F; X^{5c} is N, C-H, C-D, o C-Cl; y X^{6c} is N, C-H, o C-F.

[0154] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0155] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c}

es H.

[0156] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0157] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4C} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0158] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0159] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

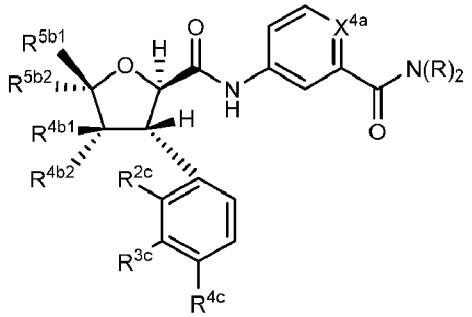
[0160] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{4b1} es H; R^{4b2} es CH_3; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0161] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0162] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; y R^{4b1} es H; R^{4b2} es CH_3; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0163] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B) (incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores del mismo), es decir, el compuesto en forma no salina.

[0164] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1)



I-B-1

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X^{4a} es N, N^+-O^-, o C-R^{4a};
cada R es independientemente H o alquilo C_1-C_6;
R^{4a} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;

R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6;
R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y
R^{4c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

[0165] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N. En otras realizaciones, X^{4a} es N^+-O^-. En otras realizaciones, X^{4a} es C-R^{4a}. En algunas realizaciones, R^{4a} es halo. En otras realizaciones, X^{4a} es C-F.

[0166] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R es H. En otras realizaciones, cada R es independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, $N(R)_2$ es $NHCH_3$.

[0167] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4a} es halo.

[0168] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, R^{4b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} es CH_3, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es CH_3.

[0169] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3. En otras realizaciones, R^{2b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} es CH_3, y R^{5b2} es CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es CF_3, y R^{5b2} es CH_3.

[0170] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es alcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, u $OCHF_2$. En otras realizaciones, R^{2c} es OH. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCD_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_2CH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es $OCHF_2$.

[0171] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es halo. En otras realizaciones, R^{3c} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es H, F, Cl o CH_3. En otras realizaciones, R^{3c} es H. En otras realizaciones, R^{3c} es F. En otras realizaciones, R^{3c} es Cl. En otras realizaciones, R^{3c} es CH_3.

[0172] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4c} es halo. En otras realizaciones, R^{4c} es F.

[0173] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0174] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0175] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0176] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0177] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0178] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0179] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

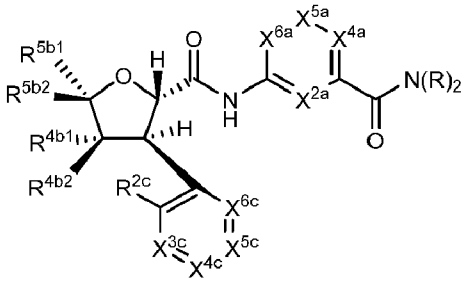
[0180] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es H; R^{4b2} es CH_3; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0181] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0182] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es H; y R^{4b2} es CH_3; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0183] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B-1) (incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores del mismo), es decir, el compuesto en forma no salina.

[0184] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C)



I-C ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X^{2a} es N, N^+-O^-, o C-R^{2a};
X^{4a} es N, N^+-O^-, o C-R^{4a};
X^{5a} es N, N^+-O^-, o C-R^{5a};
X^{6a} es N, N^+-O^-, o C-R^{6a};
cada R es independientemente H o alquilo C_1-C_6;
R^{2a} R^{4a}, R^{sa} y R^{6a} son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
X^{3c} es N o C-R^{3c};
X^{4c} es N o C-R^{4c};
X^{5c} es N o C-R^{5c};
X^{6c} es N o C-R^{6c};
R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-Ce), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo;
L^1 es un enlace u O;
L^2 es un enlace o alquileno C_1-C_6;
R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y
R^{6c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
siempre que no más de dos de X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, y X^{6a} sean N o N^+-O^-; y
siempre que no más de uno de X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, y X^{6c} sea N.

[0185] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es C-R^{2a}; X^{5a} es C-R^{5a}; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6, cada uno independientemente; X^{3c} es C-R^{3c}; X^{4c} es C-R^{4c}; X^{5c} es C-R^{5c}; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6

o haloalcoxi C_1-C_6.

[0186] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R es H. En otras realizaciones, cada R es independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, $N(R)_2$ es $NHCH_3$.

[0187] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es N. En otras realizaciones, X^{2a} es C-R^{2a}. En algunas realizaciones, R^{2a} es H, D, halo o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2a} es H, D, F o CH_3. En algunas realizaciones, X^{2a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo. En otras realizaciones, X^{2a} es N, C-H, C-D, C-CH_3 o C-F.

[0188] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es C-R^{2a}; y R^{2a} es H.

[0189] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N. En otras realizaciones, X^{4a} es N^+-O^-. En otras realizaciones, X^{4a} es C-R^{4a}. En algunas realizaciones, R^{4a} es halo. En otras realizaciones, R^{4a} es H o halo. En otras realizaciones, R^{4a} es H o F. En otras realizaciones, X^{4a} es C-F. En algunas realizaciones, X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H, o C-halo. En otras realizaciones, X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H o C-F.

[0190] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es C-R^{4a}; y R^{4a} es halo.

[0191] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5a} es N. En otras realizaciones, X^{5a} es C-R^{5a}. En algunas realizaciones, R^{5a} es H, D, halo o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5a} es H, D, F o CH_3. En algunas realizaciones, X^{5a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo. En otras realizaciones, X^{5a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F.

[0192] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5a} es C-R^{5a}; y R^{5a} es H.

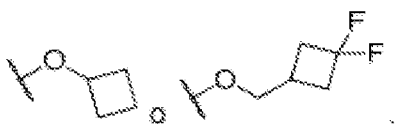
[0193] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{6a} es N. En otras realizaciones, X^{6a} es C-R^{6a}. En algunas realizaciones, R^{6a} es H, D, halo o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{6a} es H, D, F o CH_3. En algunas realizaciones, X^{6a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo. En otras realizaciones, X^{6a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F.

[0194] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{6a} es C-R^{6a}; y R^{6a} es H.

[0195] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, o ciclopropilo. En otras realizaciones, R^{4b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} es CH_3, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es CH_3.

[0196] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, o CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2bl} es haloalquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} es CH_3, y R^{5b2} es CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es CF_3, y R^{5b2} es CH_3.

[0197] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo. En otras realizaciones, R^{2c} es H. En otras realizaciones, R^{2c} es alcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo. En otras realizaciones, R^{2c} es OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, u $OCHF_2$. En otras realizaciones, R^{2c} es H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



En otras realizaciones, R^{2c} es OH. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCD_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_2CH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es $OCHF_2$.

[0198] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{3c} es N. En otras realizaciones, X^{3c} es C-R^{3c}. En otras realizaciones, R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2, CF_3, F, o Cl. En algunas realizaciones, X^{3c} es N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, o C-Cl.

[0199] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{3c} es C-R^{3c}; y R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es halo. En otras realizaciones, R^{3c} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es H, F, Cl o CH_3. En otras realizaciones, R^{3c} es H. En otras realizaciones, R^{3c} es F. En otras realizaciones, R^{3c} es Cl. En otras realizaciones, R^{3c} es CH_3.

[0200] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4c} es N. En otras realizaciones, X^{4c} es C-R^{4c}. En otras realizaciones, R^{4c} es H, halo o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4c} es H, CHF_2, CF_3 o F. En algunas realizaciones, X^{4c} es N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, o C-F.

[0201] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4c} es C-R^{4c}; y R^{4c} es halo. En otras realizaciones, R^{4c} es F.

[0202] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5c} es N. En otras realizaciones, X^{5c} es C-R^{5c}. En otras realizaciones, R^{5c} es H o halo. En otras realizaciones, R^{5c} es H, D o Cl. En algunas realizaciones, X^{5c} es N, C-H, C-D o C-Cl.

[0203] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{5c} es C-R^{5c}; y R^{5c} es H.

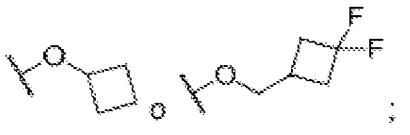
[0204] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{6c} es N. En otras realizaciones, X^{6c} es C-R^{6c}. En otras realizaciones, R^{6c} es H o halo. En otras realizaciones, R^{6c} es H o F. En algunas realizaciones, X^{6c} es N, C-H o C-F.

[0205] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{6c} es H.

[0206] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo; X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H, o C-halo; X^{5a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo; X^{6a} es N, C-H, C-D, C-(alquilo C_1-C_6), o C-halo; cada R es H o CH_3; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), donde dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 6 halo; ^{X3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{5c} es H, halo o haloalquilo C_1-C_6; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{6c} es H o halo; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H o halo.

[0207] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0208] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{2a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F; X^{4a} es N, N^+-O^-, C-H, o C-F; X^{5a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F; X^{6a} es N, C-H, C-D, C-CH_3, o C-F; cada R es H o CH_3; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, o ciclopropilo; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2, CF_2CH_3, CH_2CF_3, o CF_3; R^{2c} is H, F, CH_3, $CH{=}CH_2$, OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



X^{3c} es N, C-H, C-CH_3, C-CH_2CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-F, o C-Cl; X^{4c} es N, C-H, C-CHF_2, C-CF_3, o C-F; X^{5c} es N, C-H, C-D, o C-Cl; y X^{6c} is N, C-H, o C-F.

[0209] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0210] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0211] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0212] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a}, es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0213] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0214] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

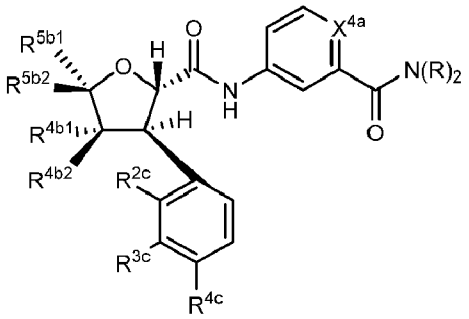
[0215] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{4b1} es H; R^{4b2} es CH_3; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0216] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0217] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; X^{2a} es C-R^{2a}; R^{2a} es H; X^{5a} es C-R^{5a}; R^{5a} es H; X^{6a} es C-R^{6a}; R^{6a} es H; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; y R^{4b1} es H; R^{4b2} es CH_3; R^{2c} es alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; X^{3c} es C-R^{3c}; R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6; X^{4c} es C-R^{4c}; R^{4c} es halo; X^{5c} es C-R^{5c}; R^{5c} es H; X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H.

[0218] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C) (incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores del mismo), es decir, el compuesto en forma no salina.

[0219] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1)



I-C-1 ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X^{4a} es N, N^+-O^-, o C-R^{4a};
cada R es independientemente H o alquilo C_1-C_6;
R^{4a} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6;
R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y
R^{4c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

[0220] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N. En otras realizaciones, X^{4a} es N^+-O^-. En otras realizaciones, X^{4a} es C-R^{4a}. En algunas realizaciones, R^{4a} es halo. En otras realizaciones, X^{4a} es C-F.

[0221] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R es H. En otras realizaciones, cada R es independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, $N(R)_2$ es $NHCH_3$.

[0222] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4a} es halo.

[0223] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3. En otras realizaciones, R^{4b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{4b1} es CH_3, y R^{4b2} es H. En otras realizaciones, R^{4b1} es H, y R^{4b2} es CH_3.

[0224] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{5b1} es CH_3, y R^{5b2} es CF_3. En otras realizaciones, R^{5b1} es CF_3, y R^{5b2} es CH_3.

[0225] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es alcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{2c} es OH, OCH_3, OCD_3, OCH_2CH_3, u $OCHF_2$. En otras realizaciones, R^{2c} es OH. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCD_3. En otras realizaciones, R^{2c} es OCH_2CH_3. En otras realizaciones, R^{2c} es $OCHF_2$.

[0226] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es halo. En otras realizaciones, R^{3c} es alquilo C_1-C_6. En otras realizaciones, R^{3c} es H, F, Cl o CH_3. En otras realizaciones, R^{3c} es H. En otras realizaciones, R^{3c} es F. En otras realizaciones, R^{3c} es Cl. En otras realizaciones, R^{3c} es CH_3.

[0227] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{4c} es halo. En otras realizaciones, R^{4c} es F.

[0228] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-

C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0229] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3; R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0230] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0231] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{5b1} es alquilo C_1-C_6; R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0232] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es alquilo C_1-C_6; R^{4b2} es H; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0233] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es H; R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6; R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0234] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0235] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es H; R^{4b2} es CH_3; R^{5b1} es CH_3; R^{5b2} es CF_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

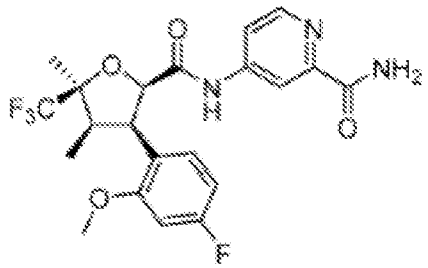
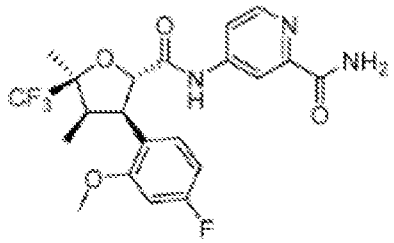
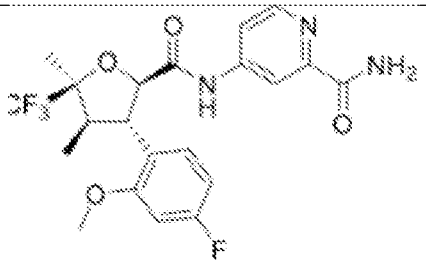
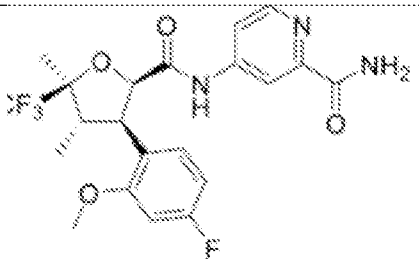
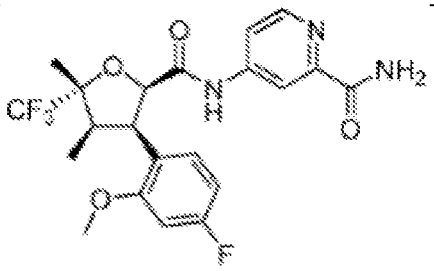
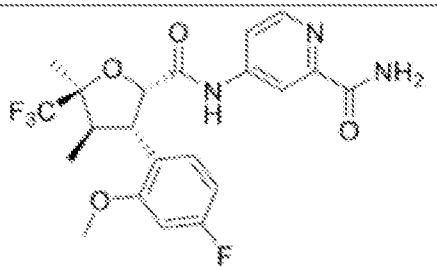
[0236] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es CH_3; R^{4b2} es H; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

[0237] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^{4a} es N; cada R es H; R^{4b1} es H; y R^{4b2} es CH_3; R^{5b1} es CF_3; R^{5b2} es CH_3; R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; R^{3c} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; y R^{4c} es halo.

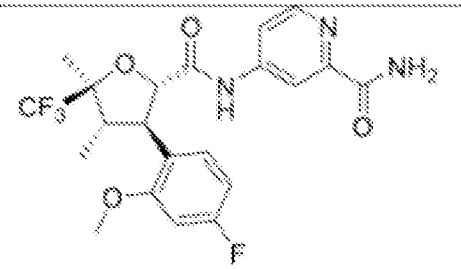
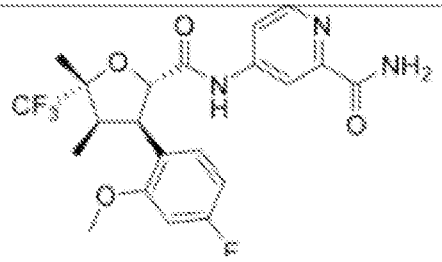
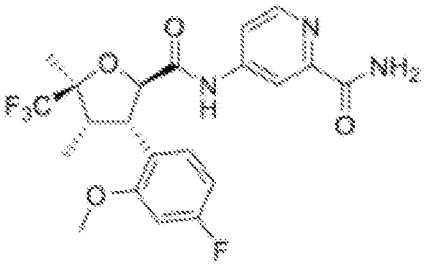
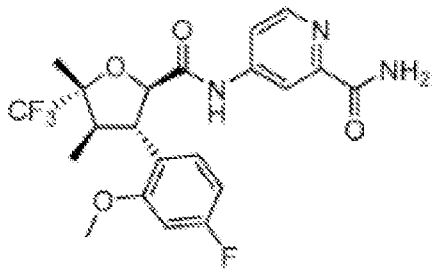
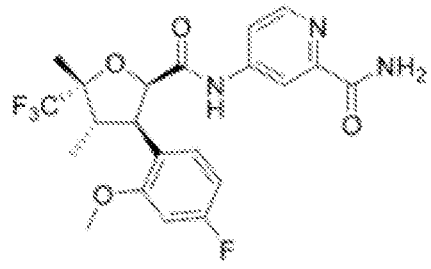
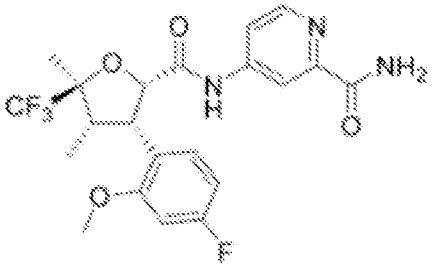
[0238] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C-1) (incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores del mismo), es decir, el compuesto en forma no salina.

[0239] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla A en forma no salina.

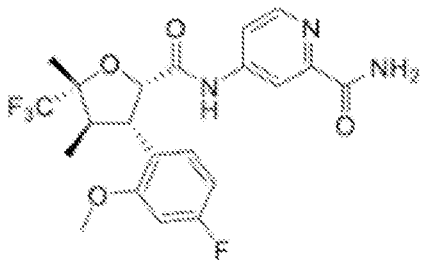
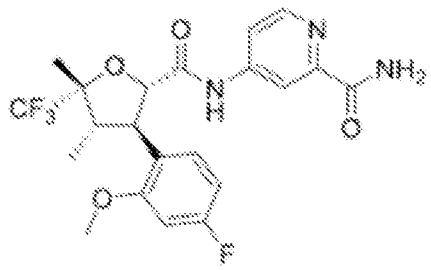
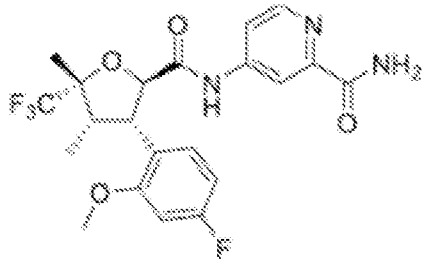
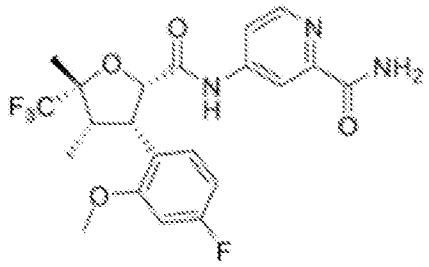
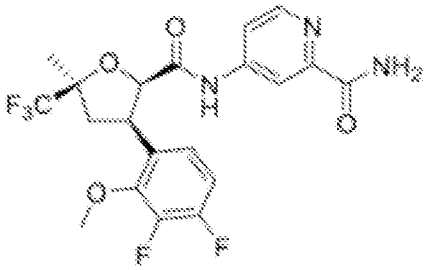
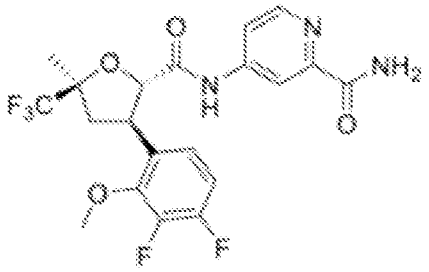
Tabla A. Estructuras y nombres de compuestos.

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

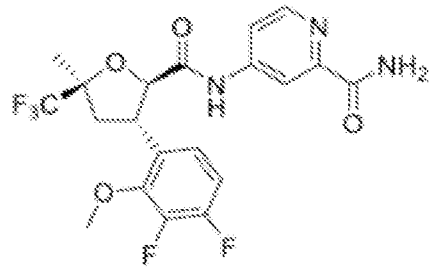
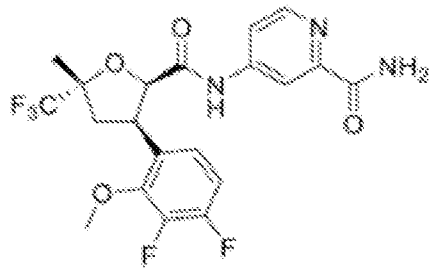
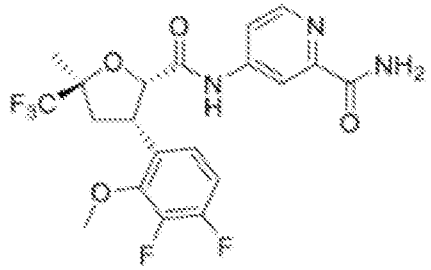
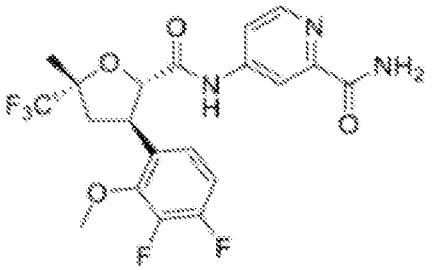
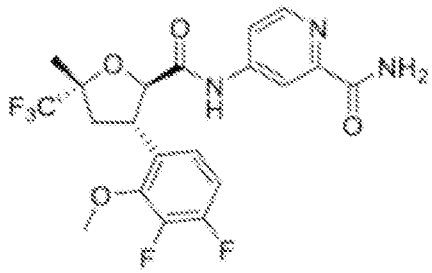
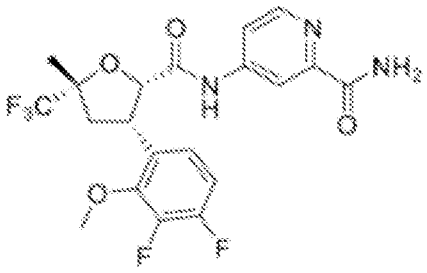
(continuación)

	
4–((2S,3R,4S,5S)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

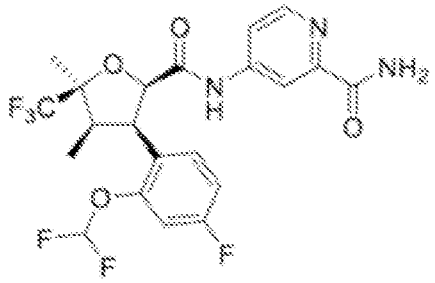
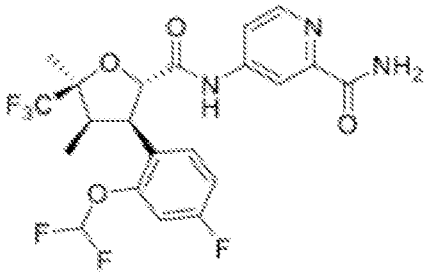
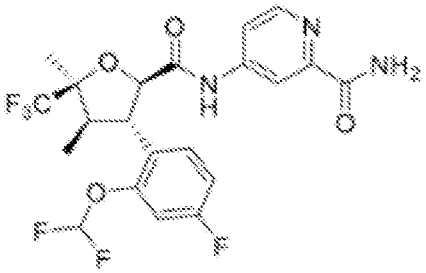
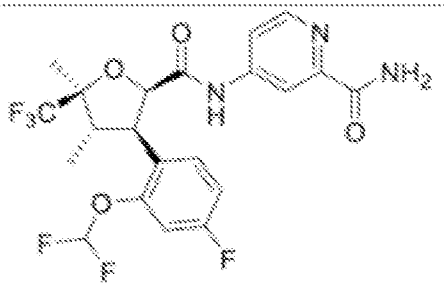
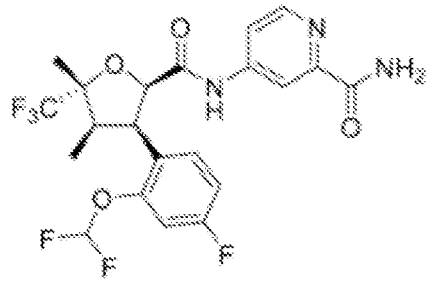
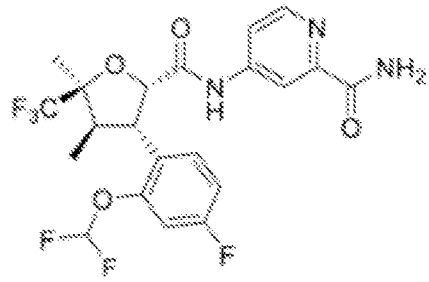
(continuación)

 4–((2S,3S,4R,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3R,4S,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3S,4S,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3S,4S,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

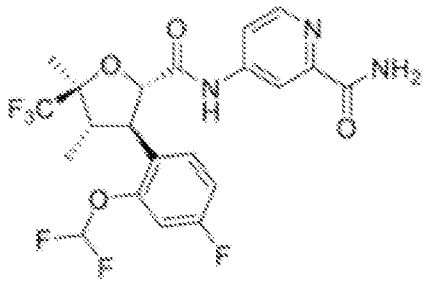
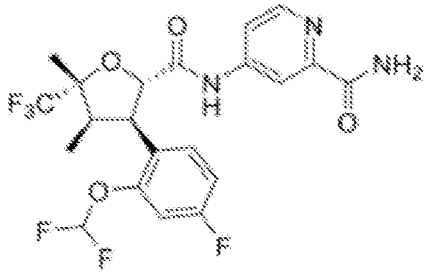
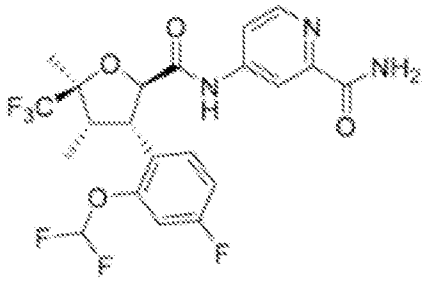
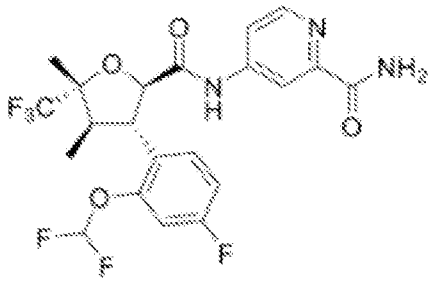
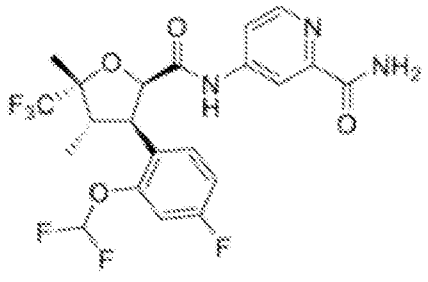
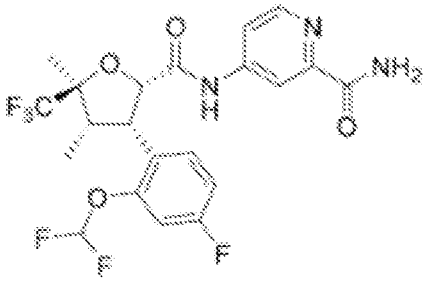
(continuación)

 4–((2R,3S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2R,3R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2S,3S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

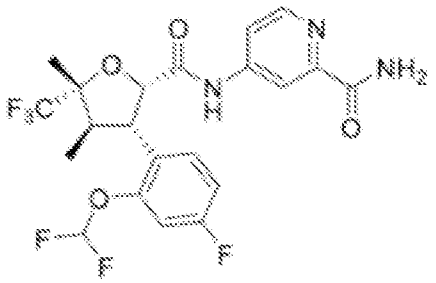
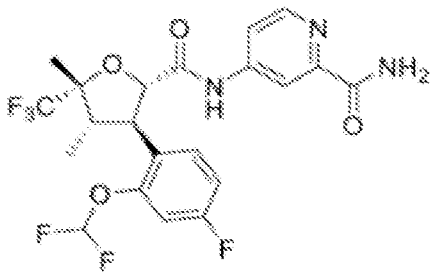
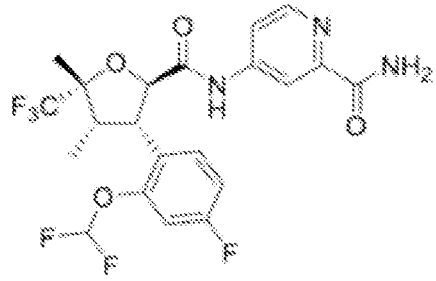
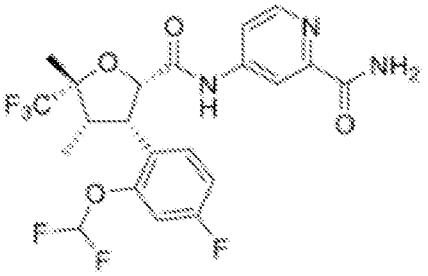
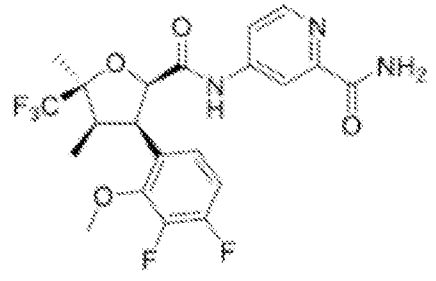
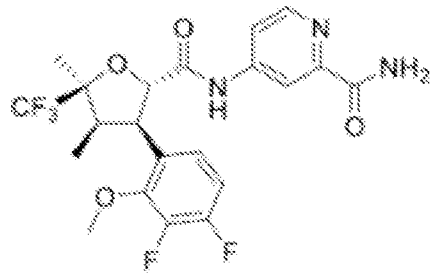
(continuación)

	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

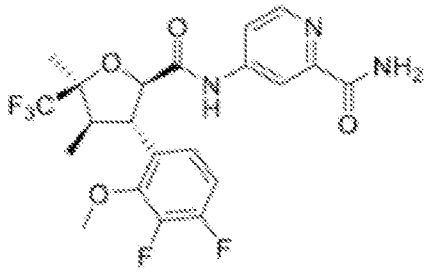
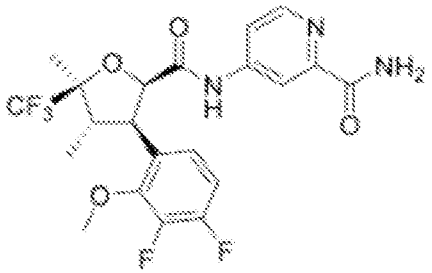
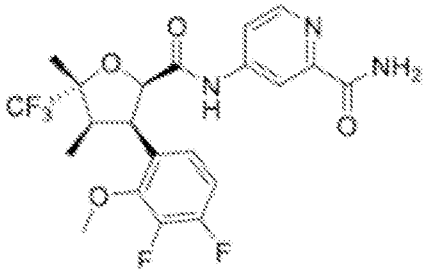
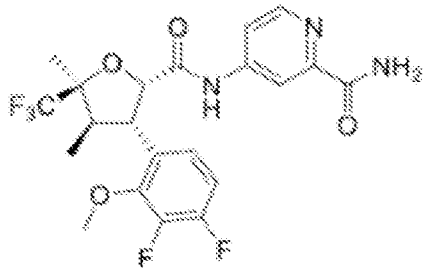
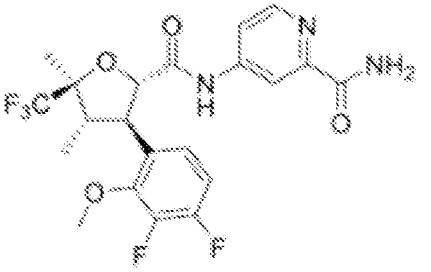
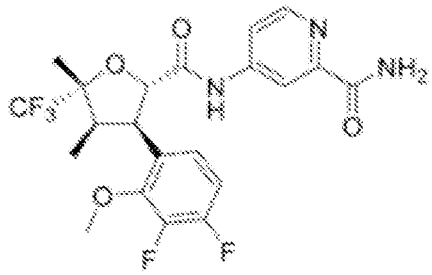
(continuación)

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

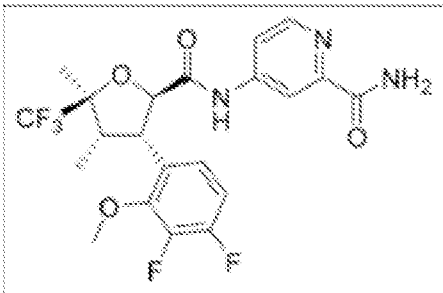
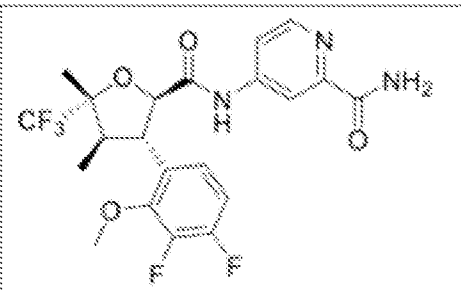
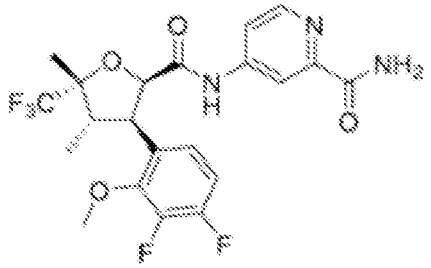
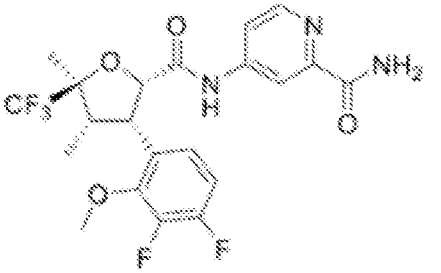
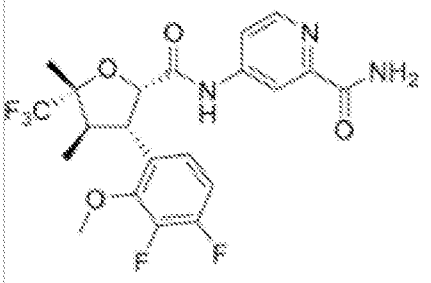
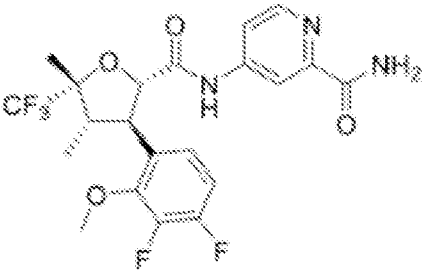
(continuación)

	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

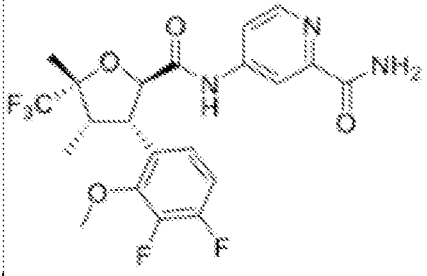
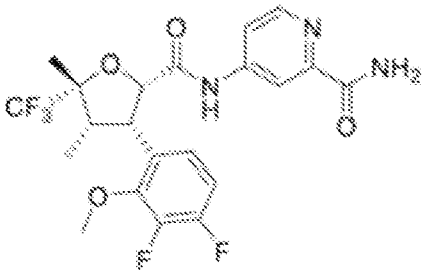
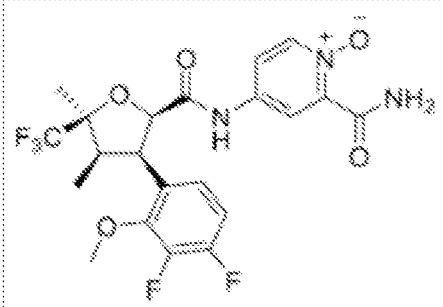
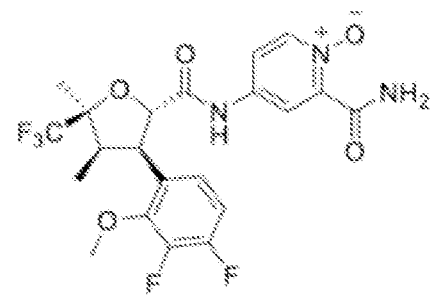
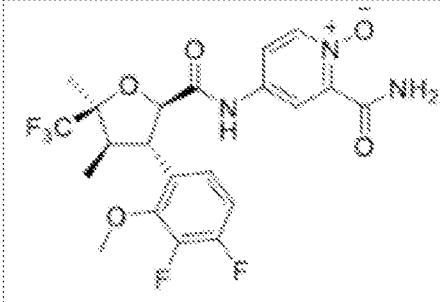
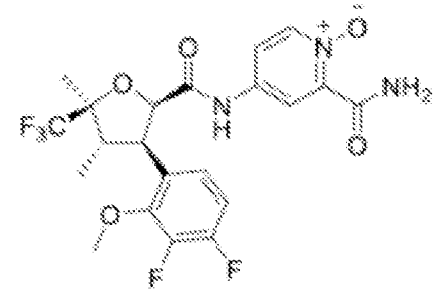
(continuación)

 4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2R,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2S,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

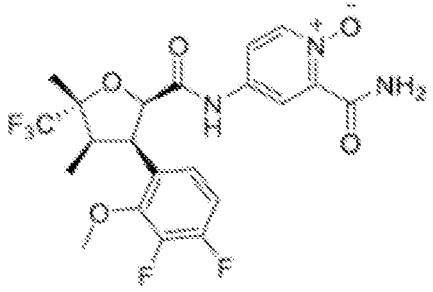
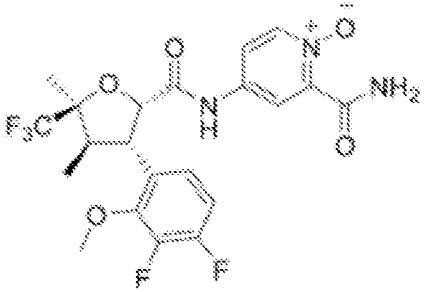
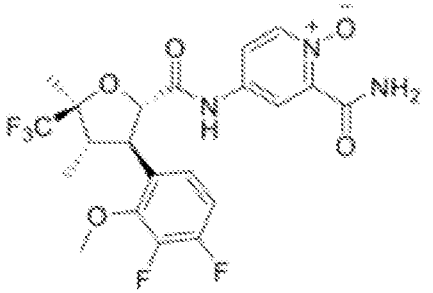
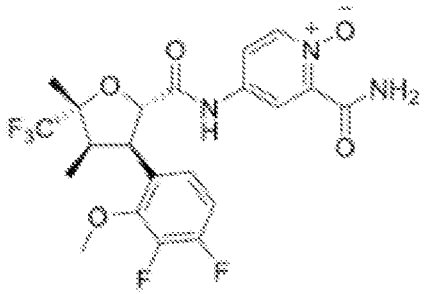
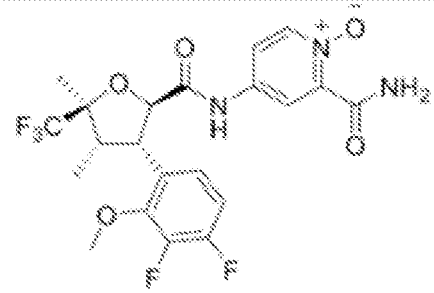
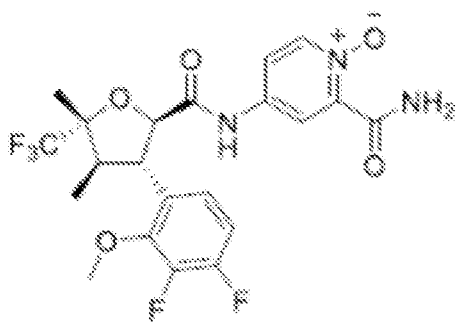
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

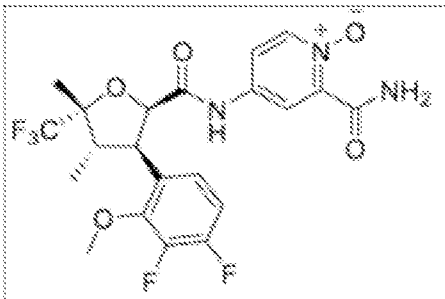
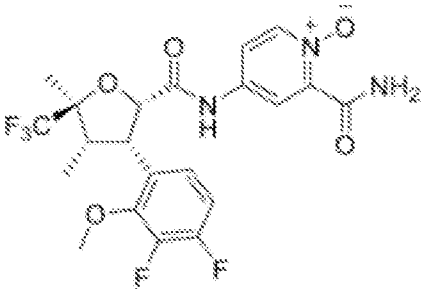
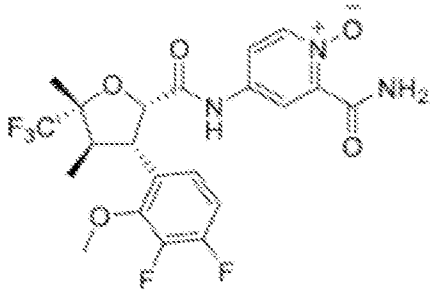
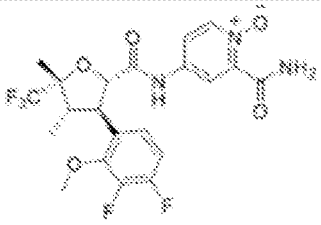
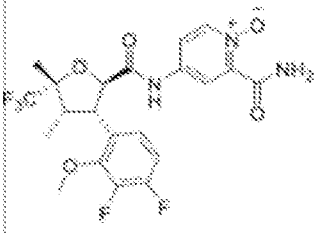
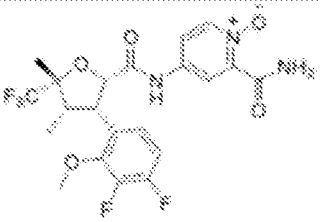
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
2–carbamoil–4–((2R,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2R,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido

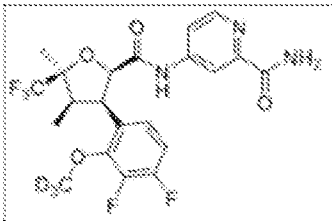
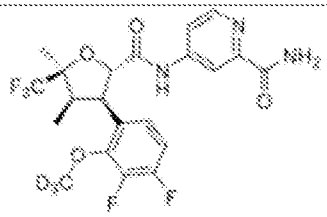
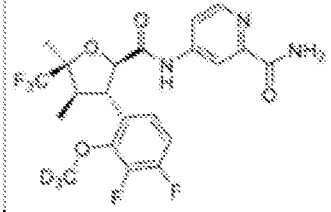
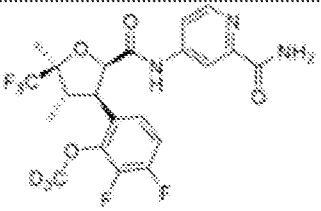
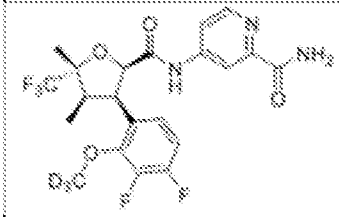
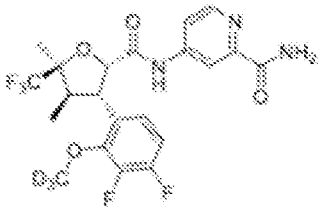
(continuación)

	
2–carbamoil–4–((2R,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2S,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2R,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido

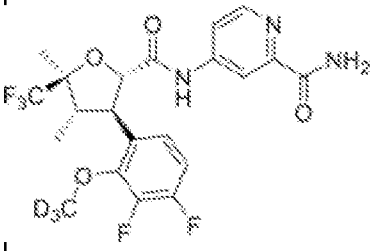
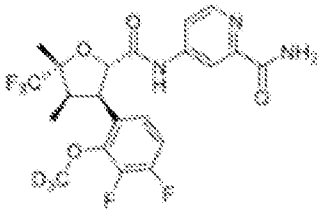
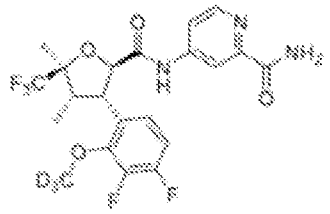
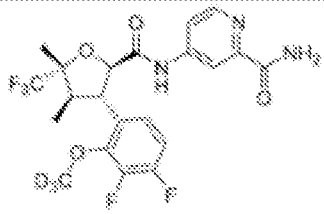
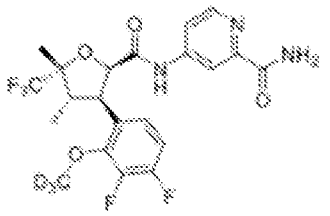
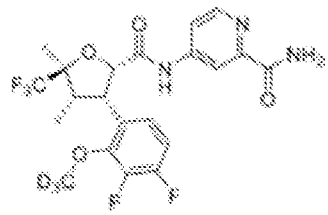
(continuación)

	
2–carbamoil–4–((2R,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2S,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido

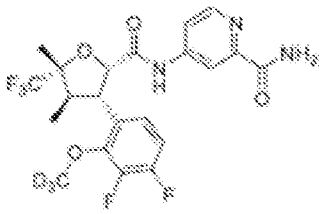
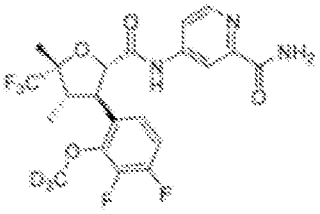
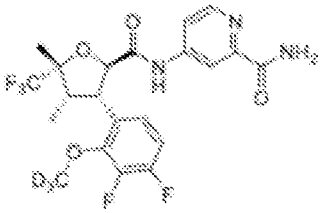
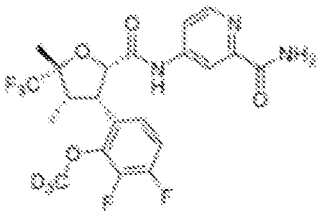
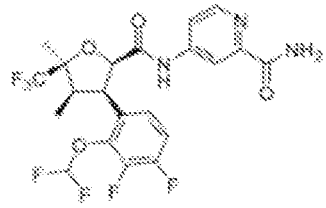
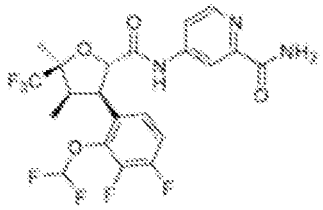
(continuación)

	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi–d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi–d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

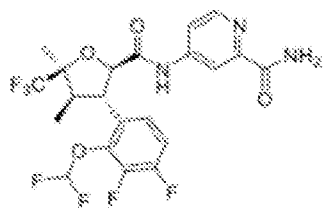
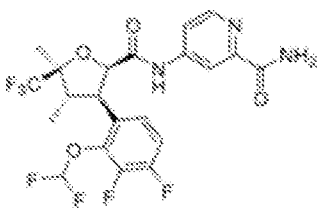
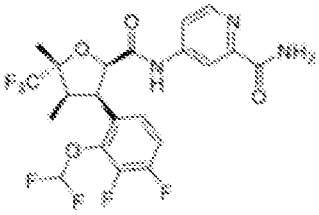
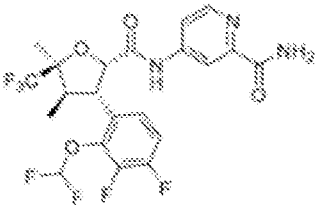
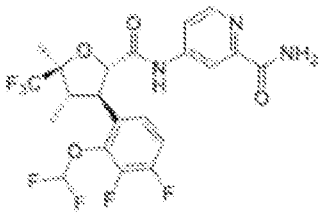
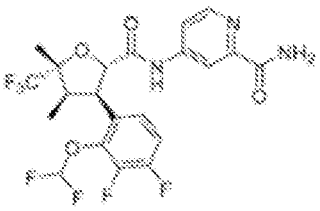
(continuación)

 4–((2S,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi–d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2R,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi–d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

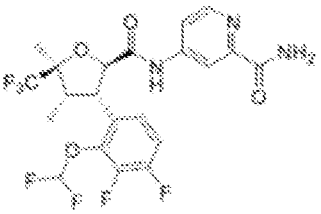
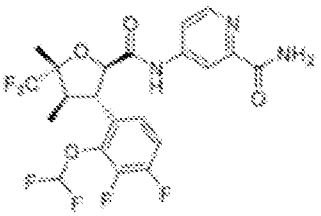
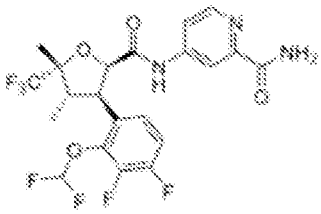
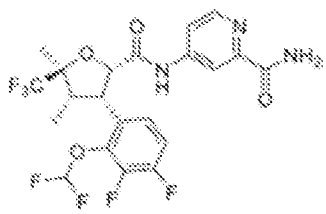
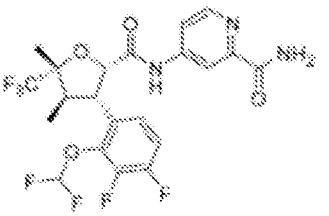
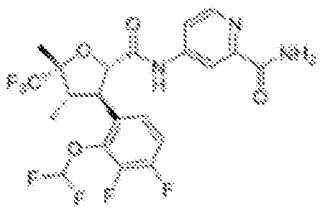
(continuación)

	
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d3)fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida

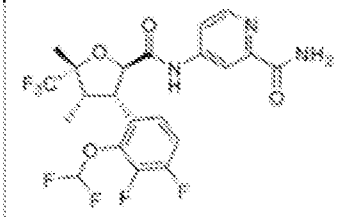
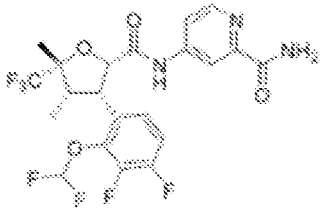
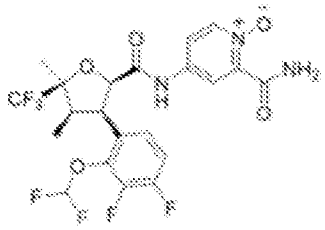
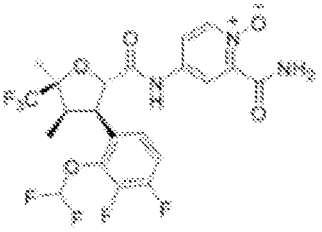
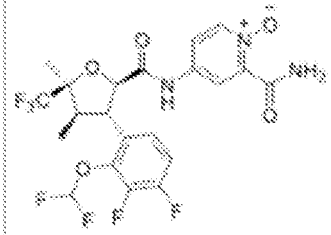
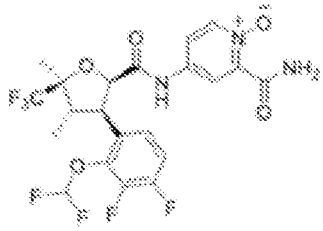
(continuación)

	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

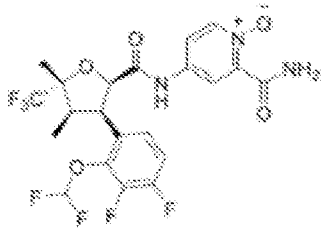
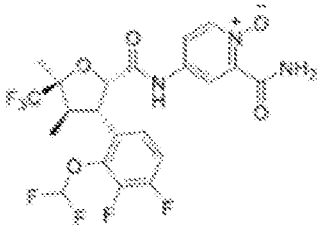
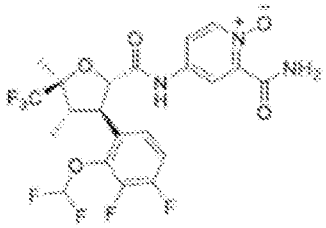
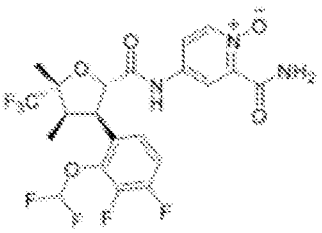
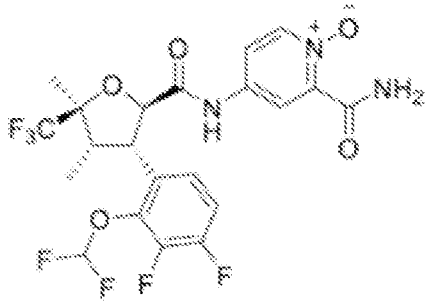
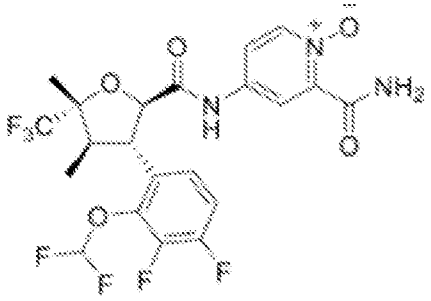
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

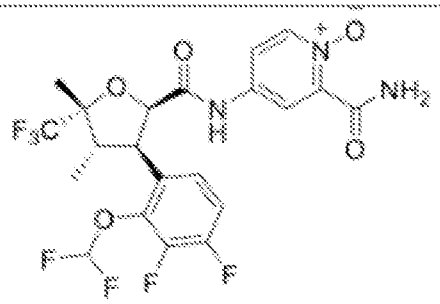
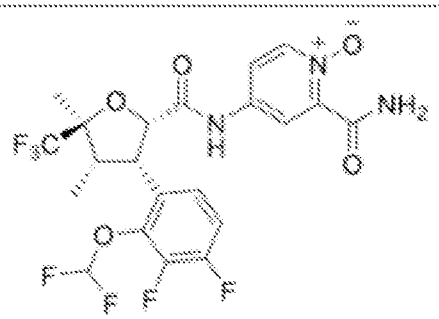
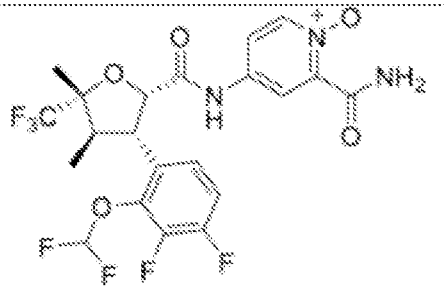
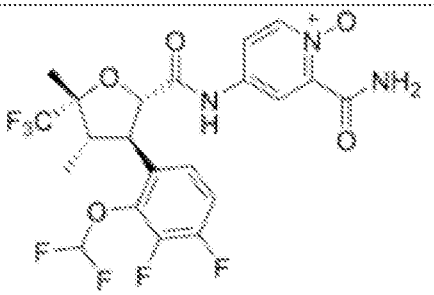
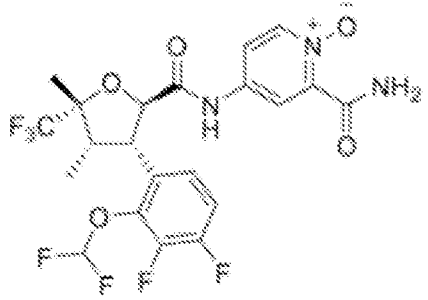
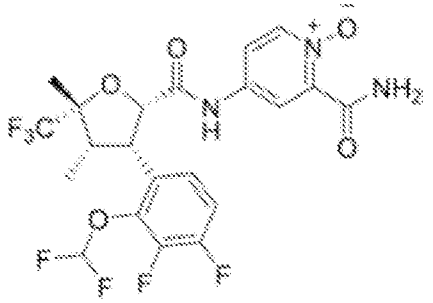
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
2–carbamoil–4–((2R,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2R,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido

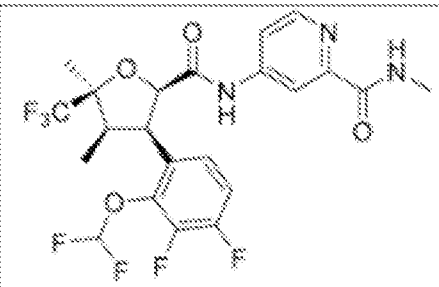
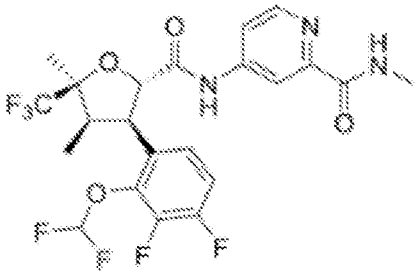
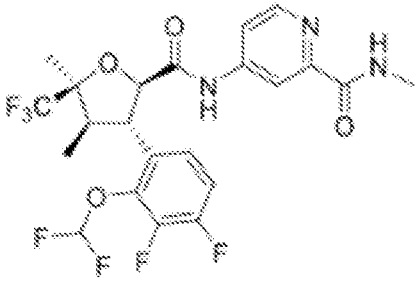
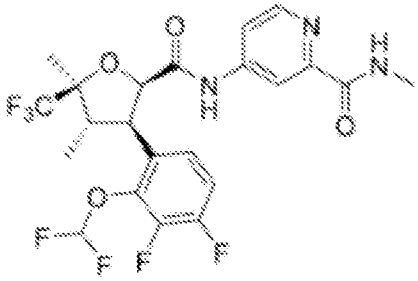
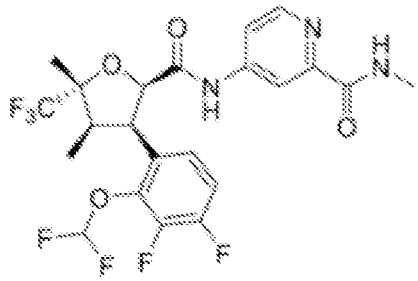
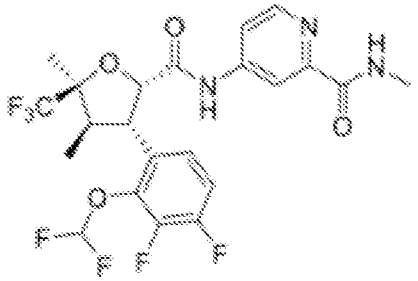
(continuación)

	
2–carbamoil–4–((2R,3R,4R,5R) 3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2S,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2R,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido

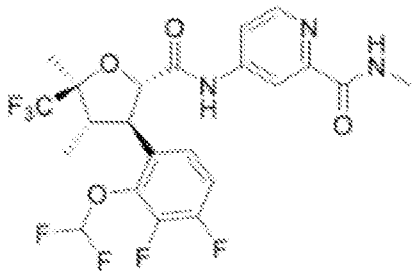
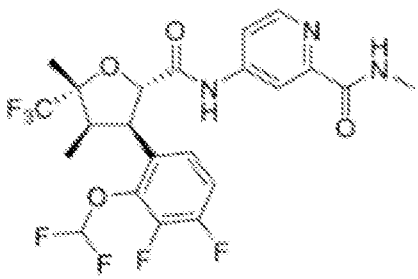
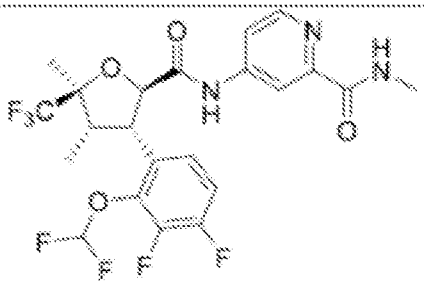
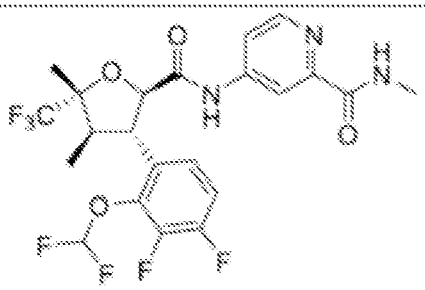
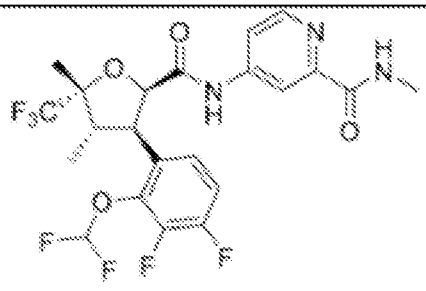
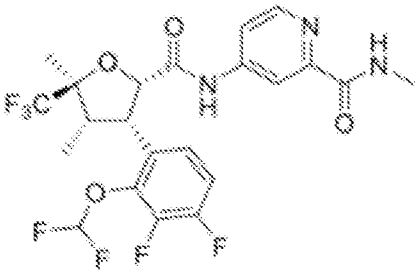
(continuación)

	
2–carbamoil–4–((2R,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2S,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido

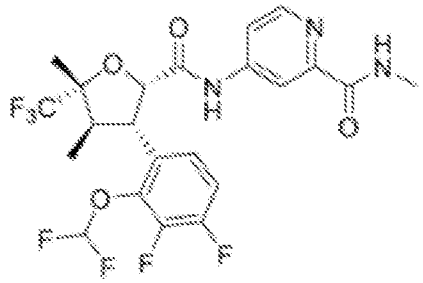
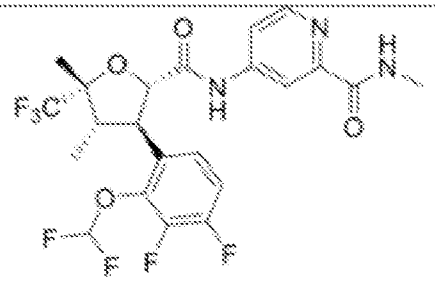
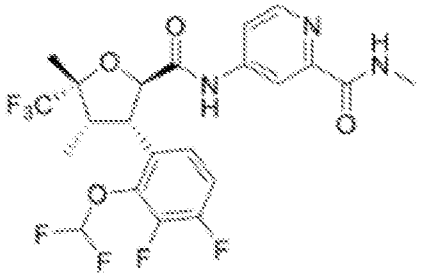
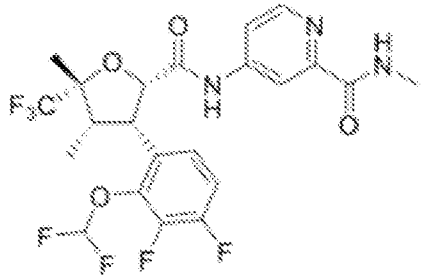
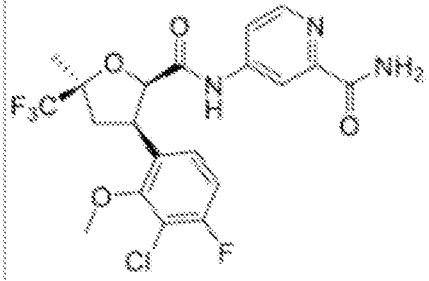
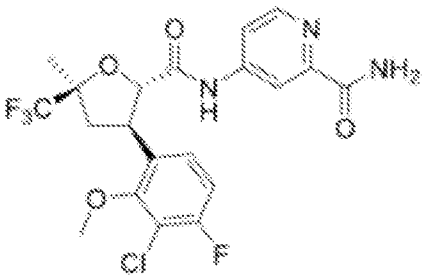
(continuación)

	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metil picolinamida

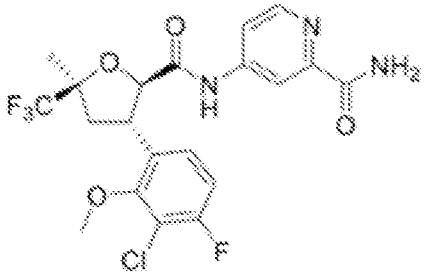
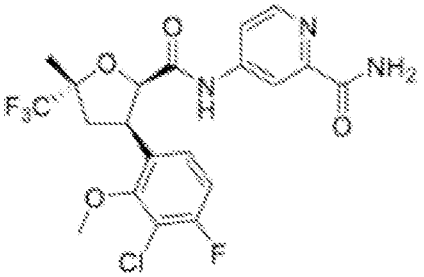
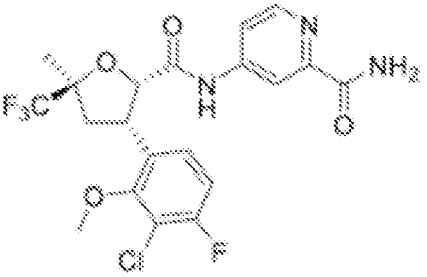
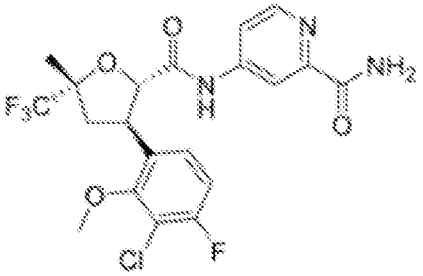
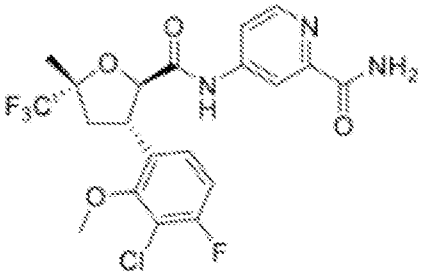
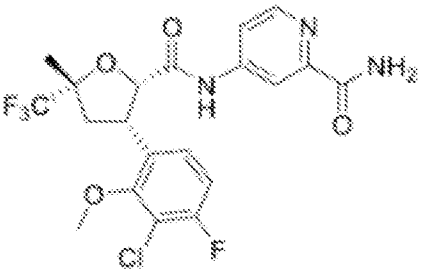
(continuación)

	
4–((2S,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2S,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida

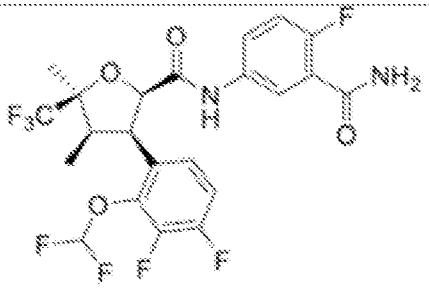
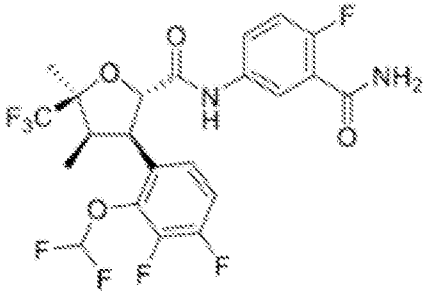
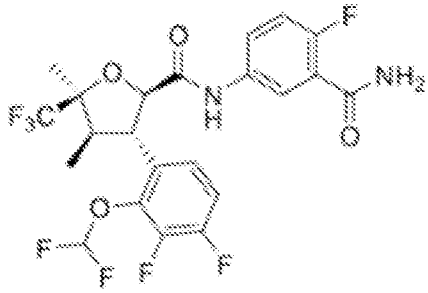
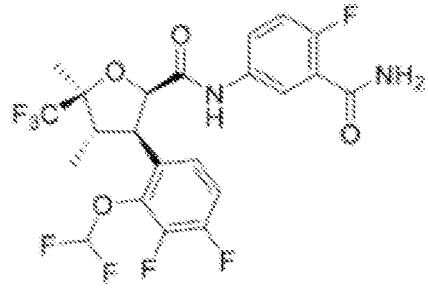
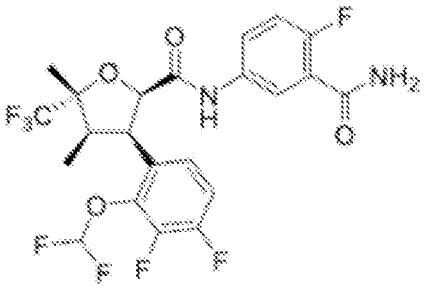
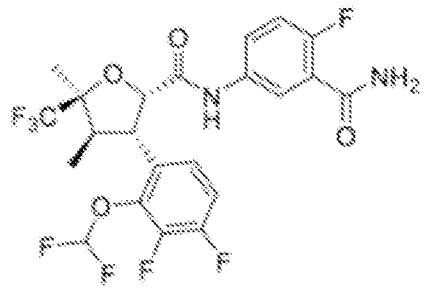
(continuación)

	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3R,5S)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,5S)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

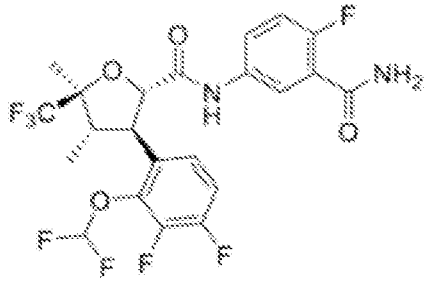
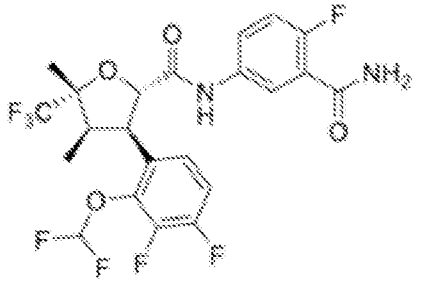
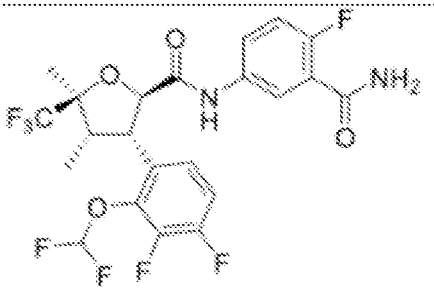
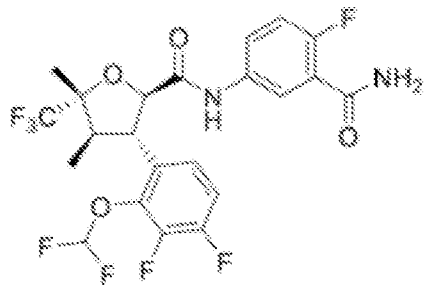
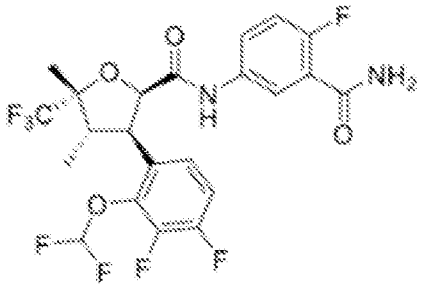
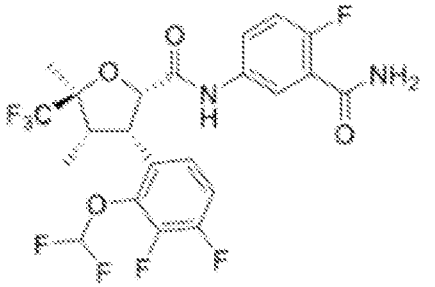
(continuación)

	
4-((2R,3S,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3R,5R)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2S,3S,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2S,3R,5R)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2R,3S,5R)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2S,3S,5R)-3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida

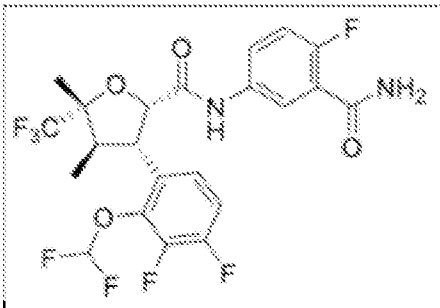
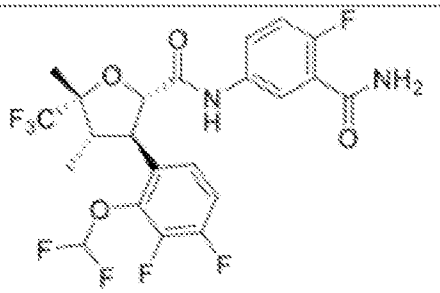
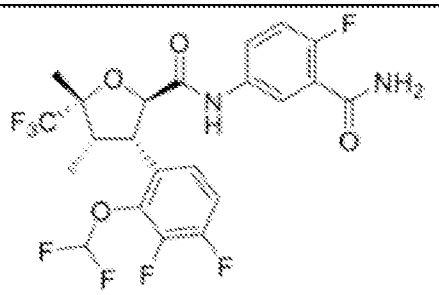
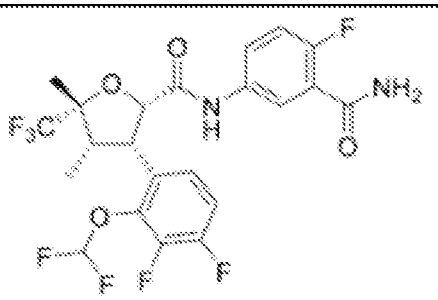
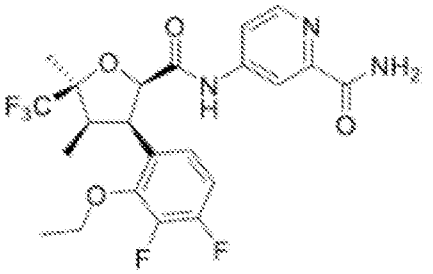
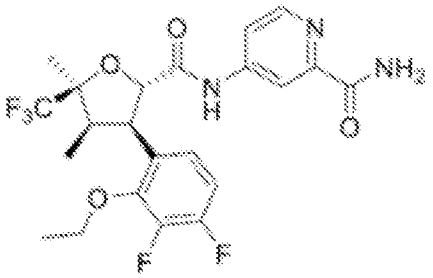
(continuación)

	
(2R,3R,4R,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2S,3R,4R,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
(2R,3S,4R,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2R,3R,4S,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
(2R,3R,4R,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2S,3S,4R,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida

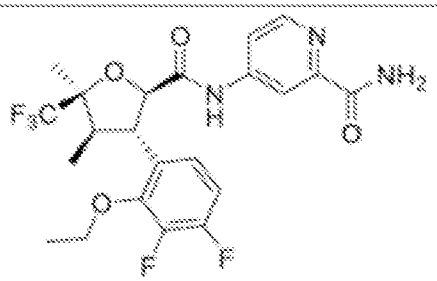
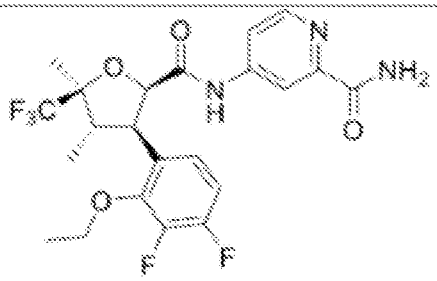
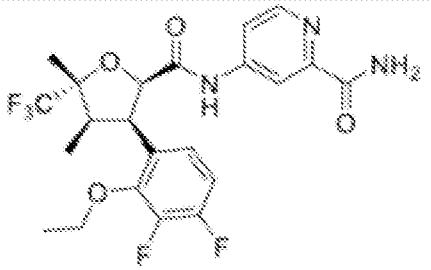
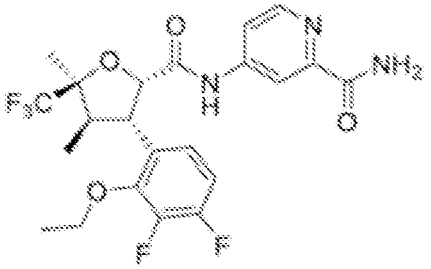
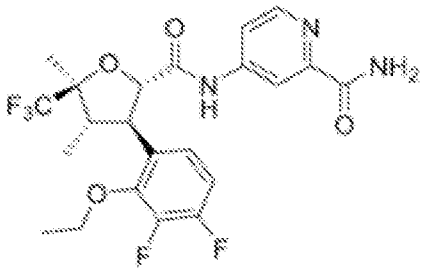
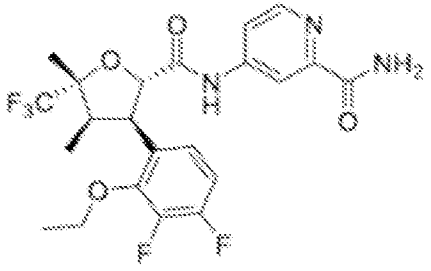
(continuación)

 (2S,3R,4S,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	 (2S,3R,4R,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
 (2R,3S,4S,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	 (2R,3S,4R,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
 (2R,3R,4S,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	 (2S,3S,4S,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida

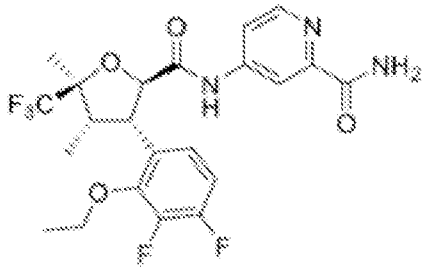
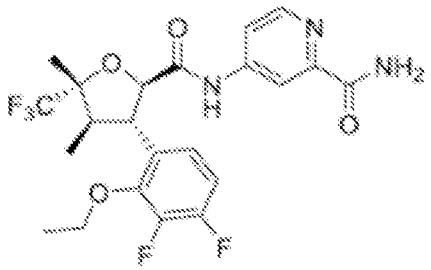
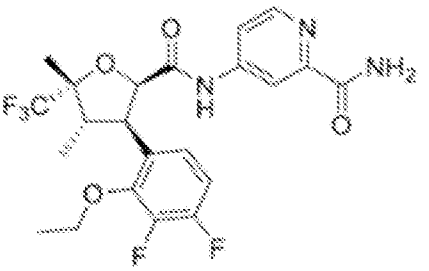
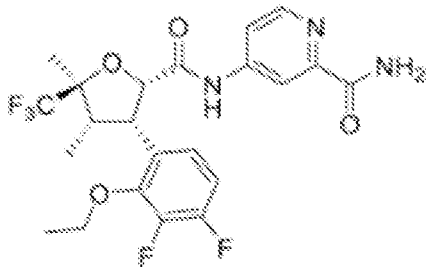
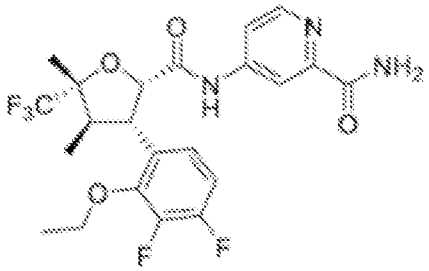
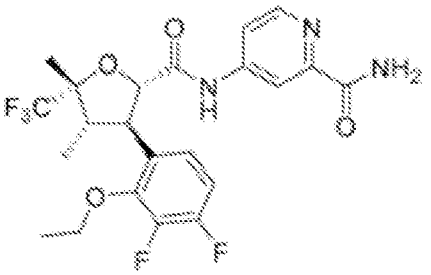
(continuación)

	
(2S,3S,4R,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2S,3R,4S,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
(2R,3S,4S,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2S,3S,4S,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)– 4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

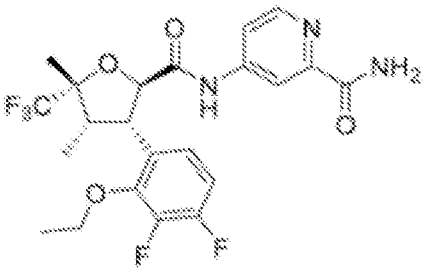
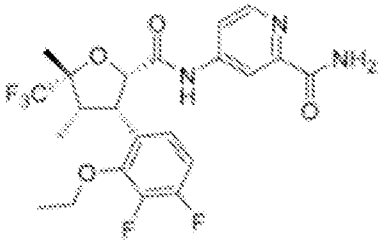
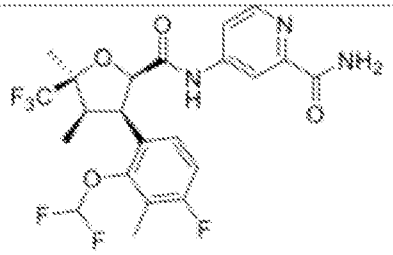
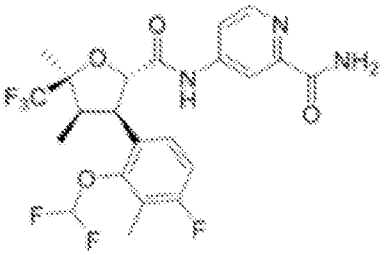
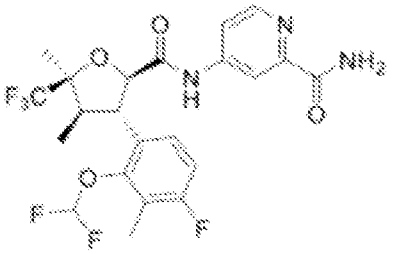
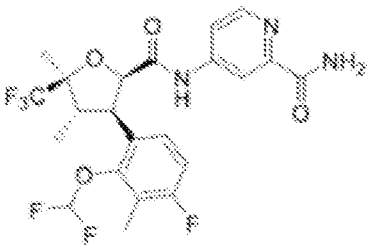
(continuación)

	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4S,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

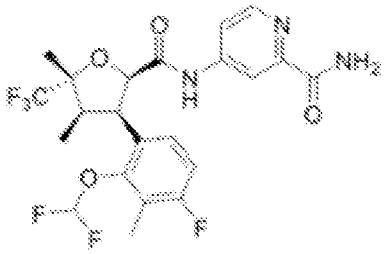
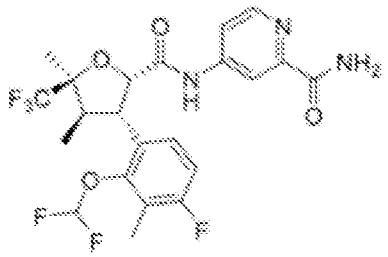
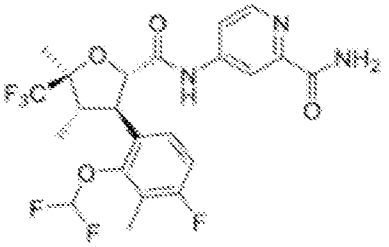
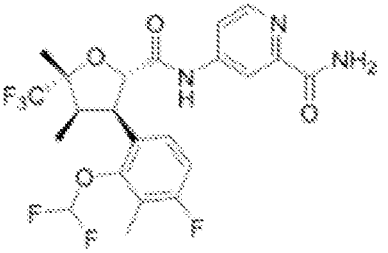
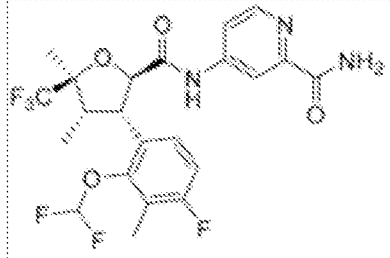
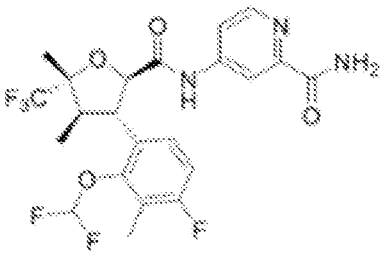
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

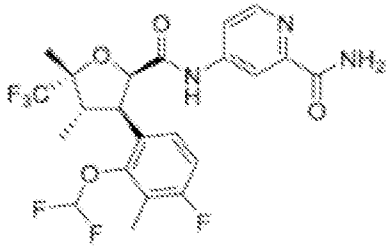
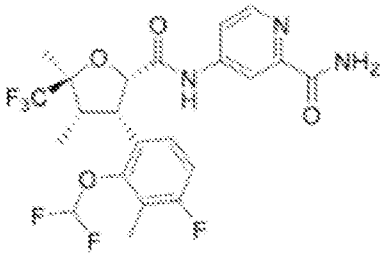
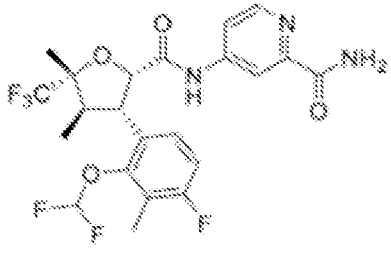
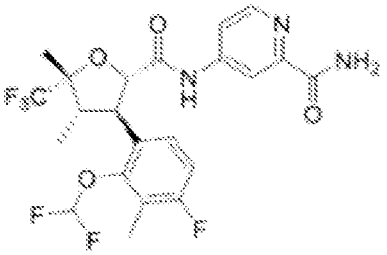
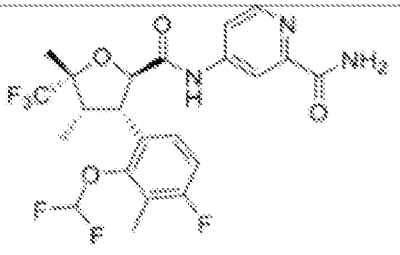
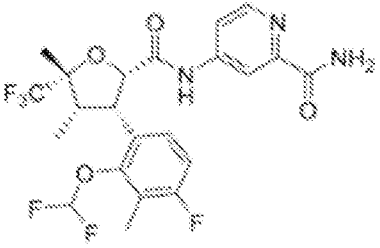
(continuación)

 4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3S,4S,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2 R,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metil fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2R,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

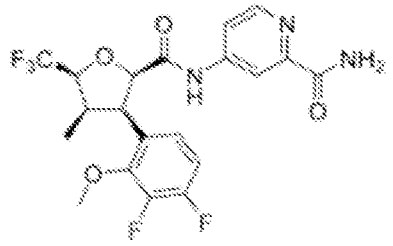
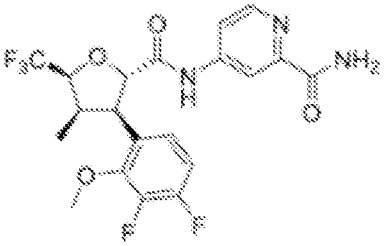
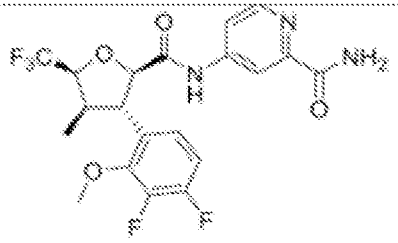
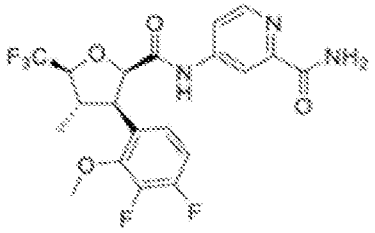
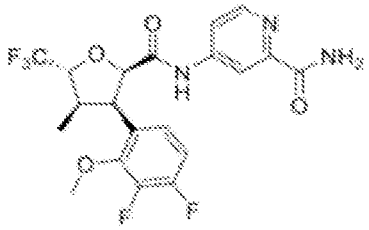
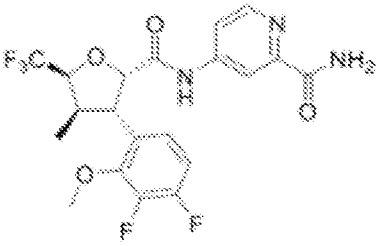
(continuación)

	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

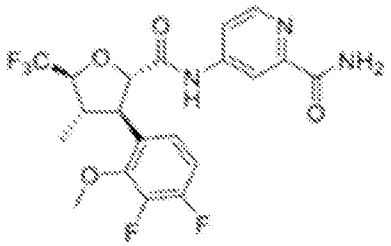
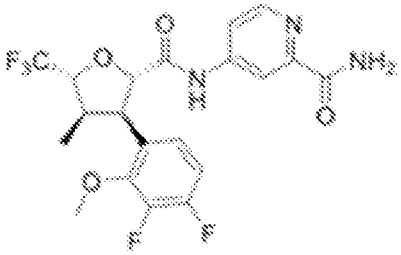
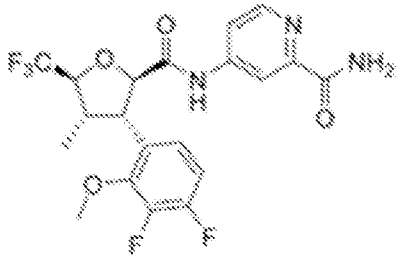
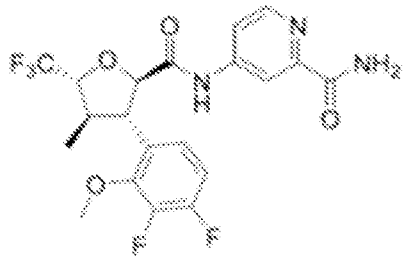
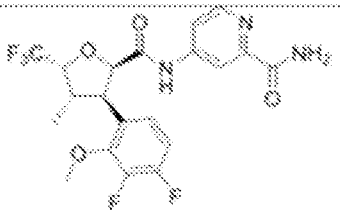
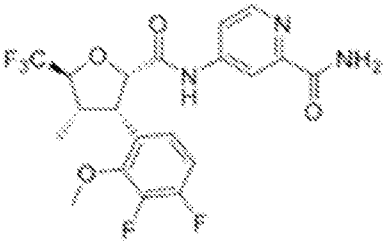
(continuación)

	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

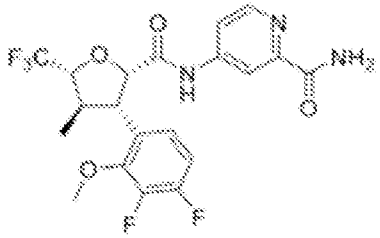
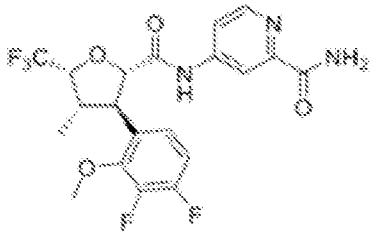
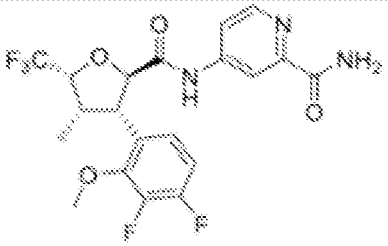
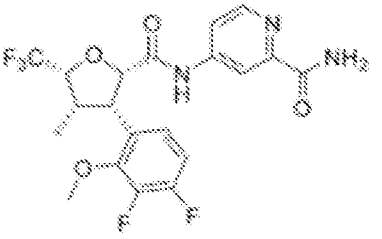
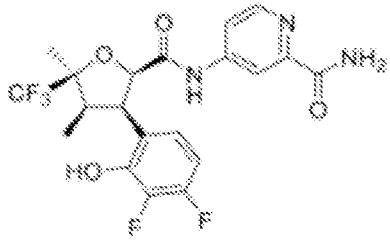
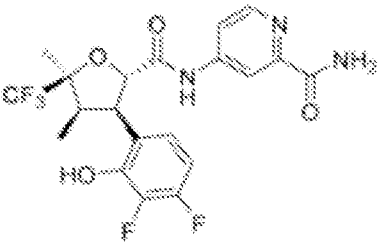
(continuación)

	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

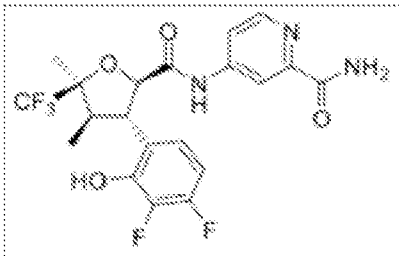
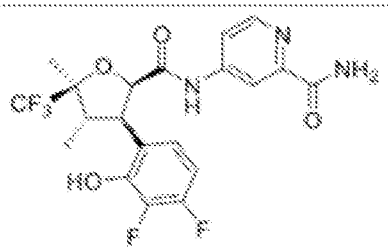
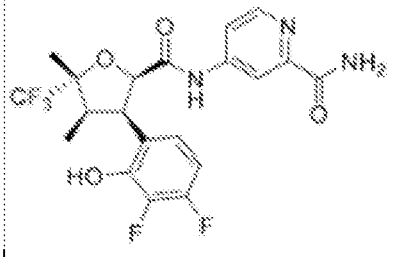
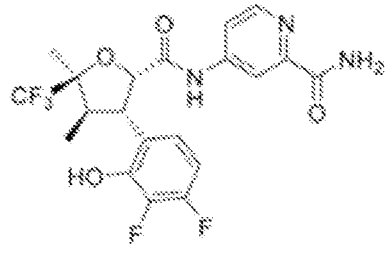
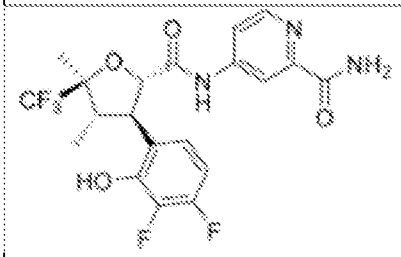
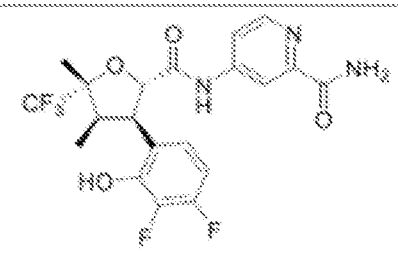
(continuación)

 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida

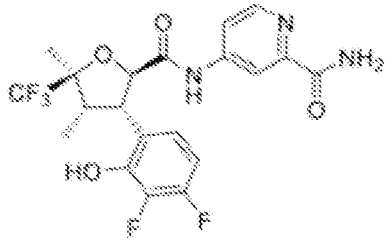
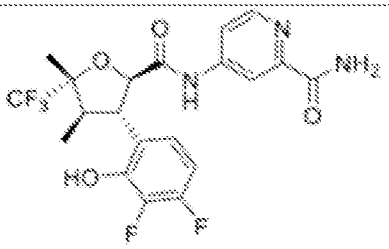
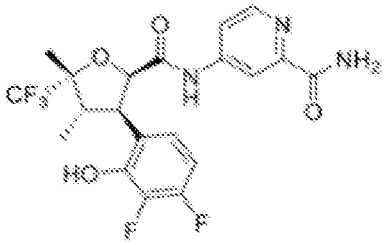
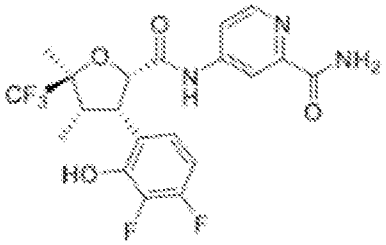
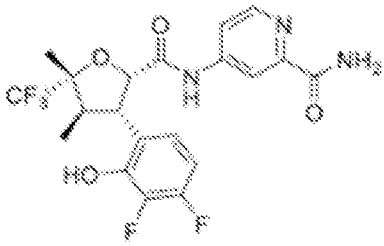
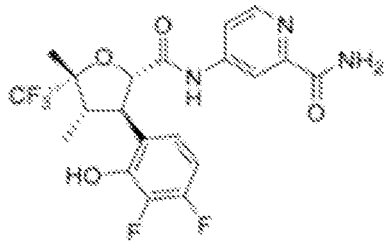
(continuación)

	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

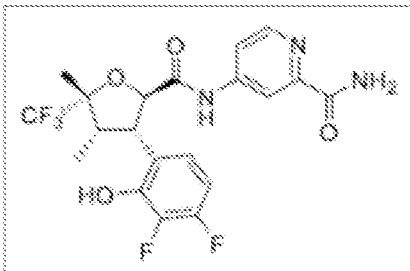
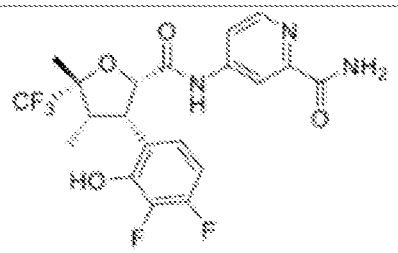
(continuación)

	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

(continuación)

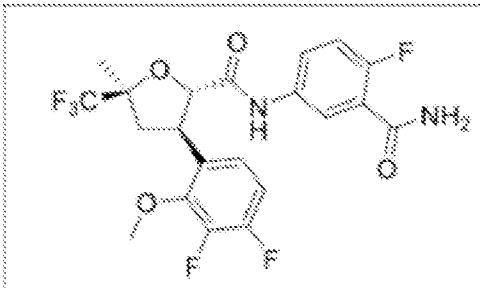
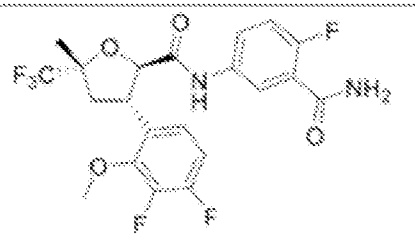
	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–d)metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3S,4R,5R)–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

(continuación)

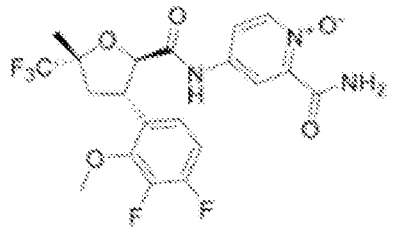
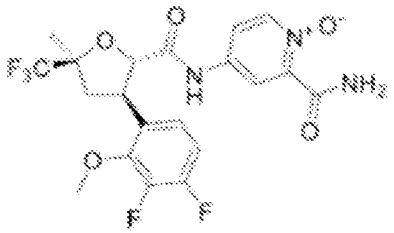
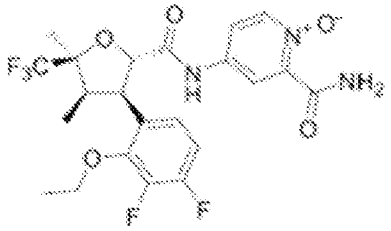
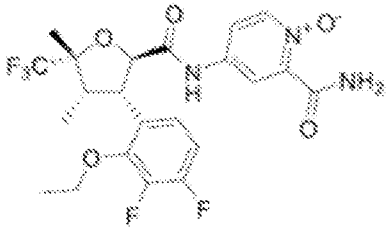
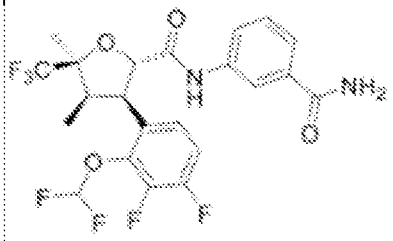
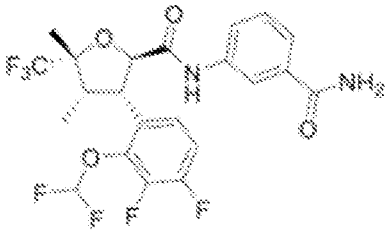
	
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida

[0240] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla B en forma no salina.

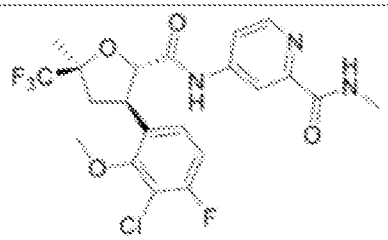
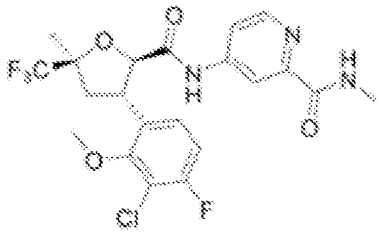
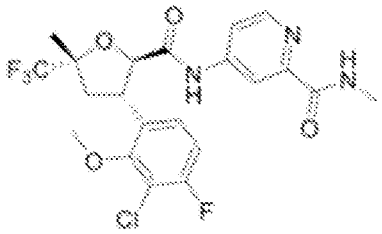
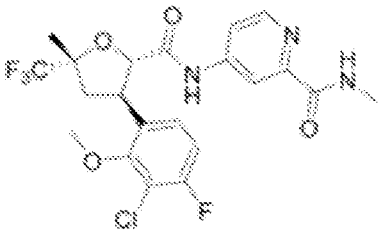
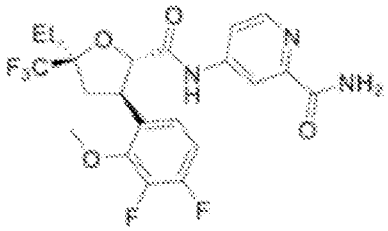
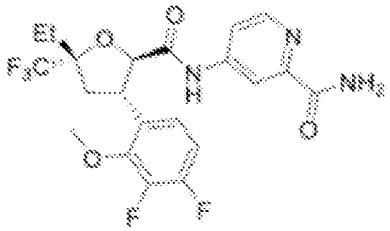
Tabla B. Estructuras y nombres de compuestos.

	
(2S,3R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamida	(2R,3S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamida

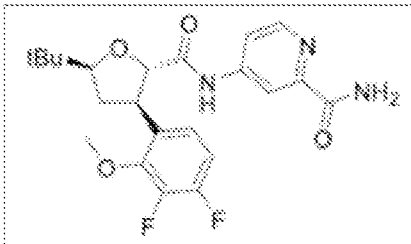
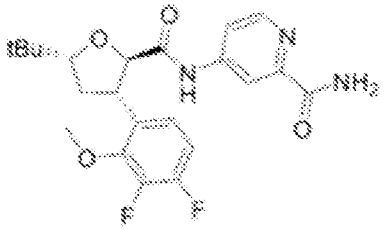
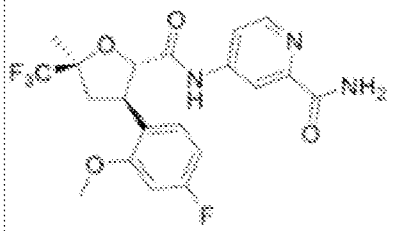
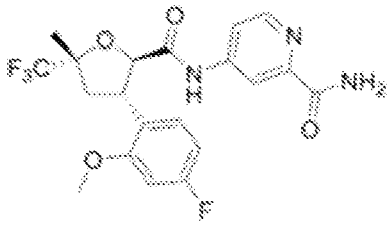
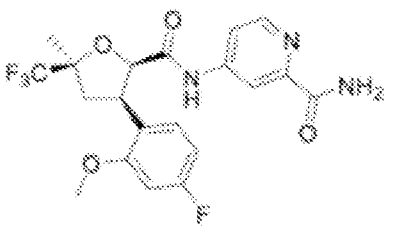
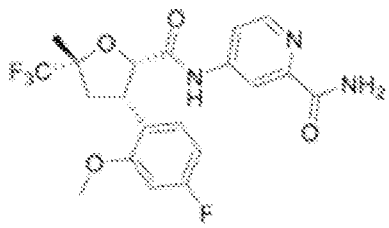
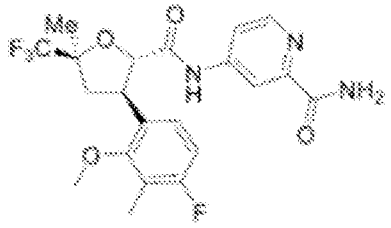
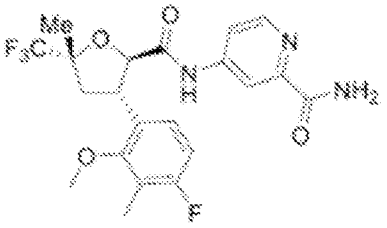
(continuación)

	
2–carbamoil–4–((2R,3S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
(2S,3R,4R,5S)–N–(3–carbamoilfenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2R,3S,4S,5R)–N–(3–carbamoilfenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida

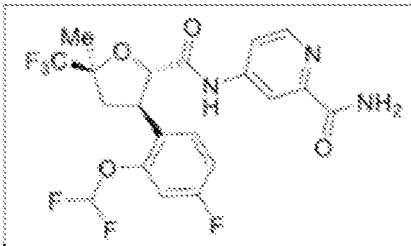
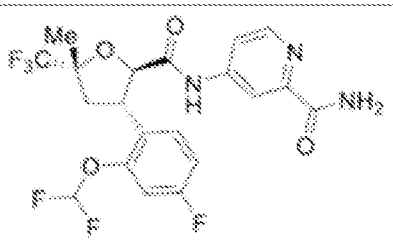
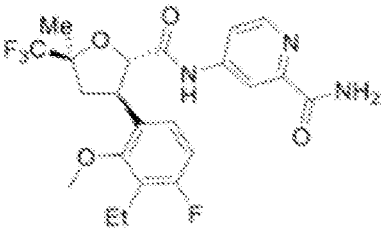
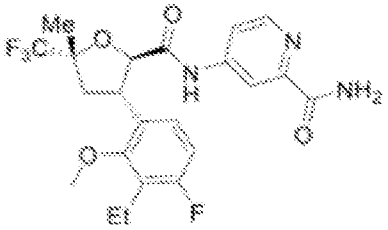
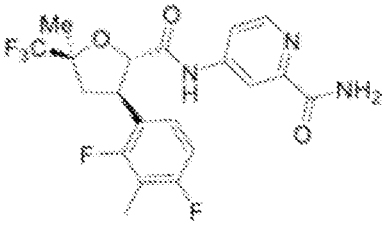
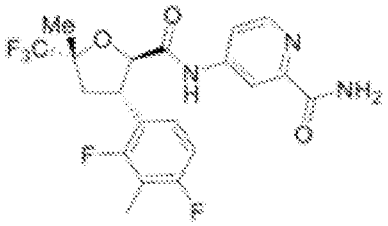
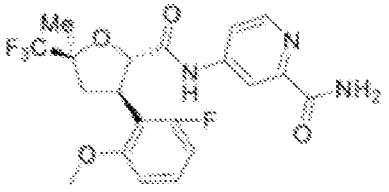
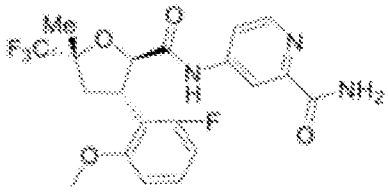
(continuación)

	
4–((2S,3R,5S)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2 R,3S,5S)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3S,5R)–3–(3–ch loro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2S,3R,5R)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–etil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–etil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

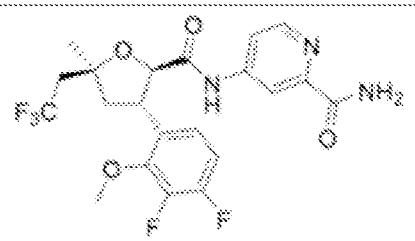
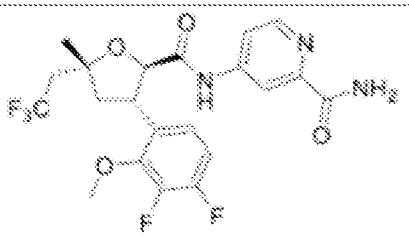
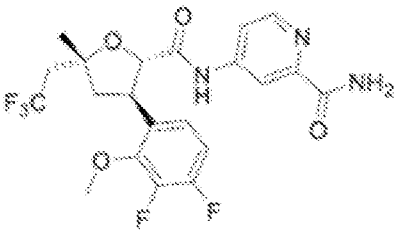
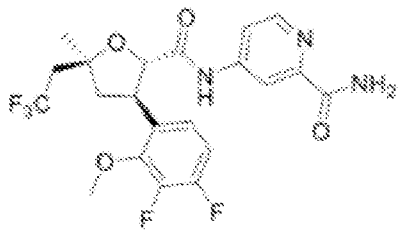
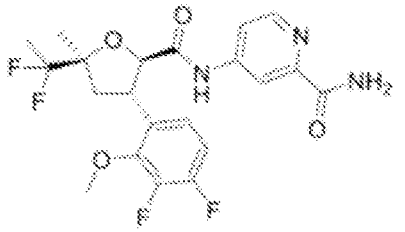
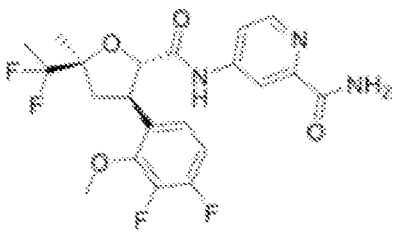
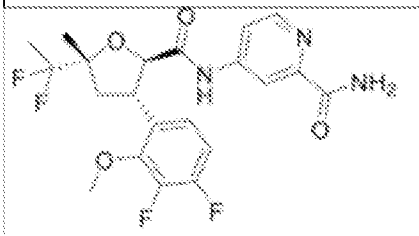
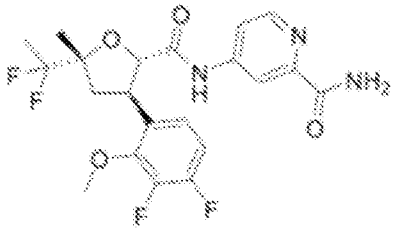
(continuación)

	
4-((2S, 3R,5S)-5-(tert-butil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3S,5R)-5-(tert-butil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2S,3R,5S)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3S,5R)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2R,3R,5S)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2S,3S,5R)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2S,3R,5S)-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3S,5R)-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida

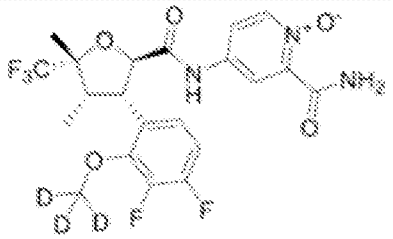
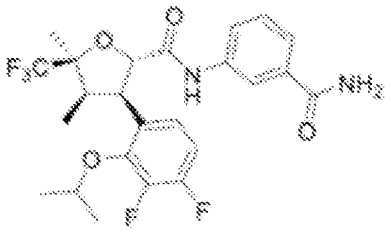
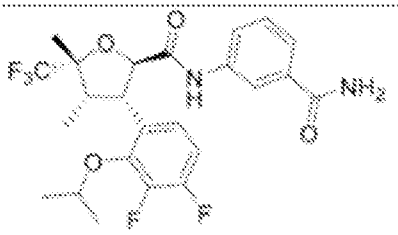
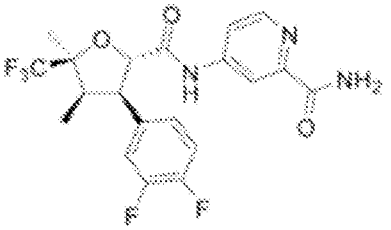
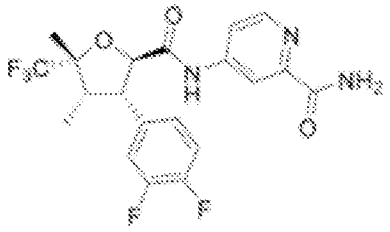
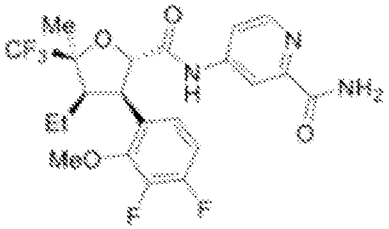
(continuación)

	
4-((2S,3R,5S)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3S,5R)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2S,3R,5S)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3S,5R)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2S,3R,5S)-3-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3S,5R)-3-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2S,3R,5S)-3-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3S,5R)-3-(2-fluoro-6-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida

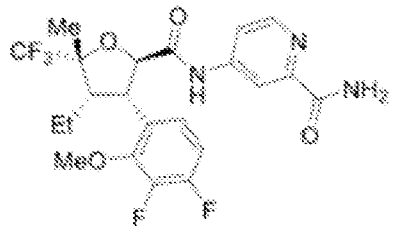
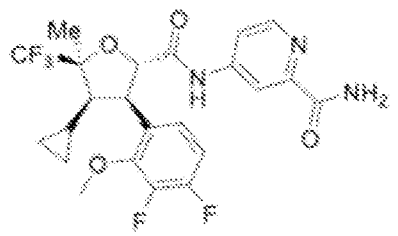
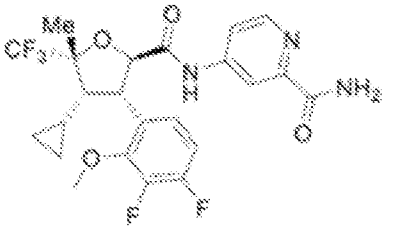
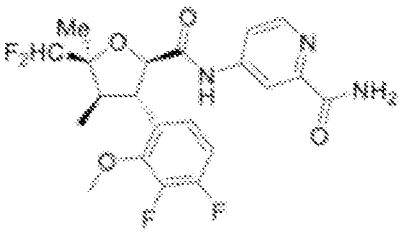
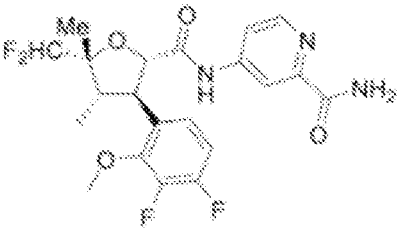
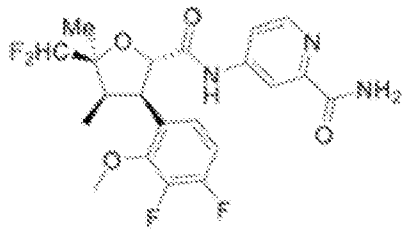
(continuación)

	
4–((2R,3S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil 5–(2,2,2–trifluoroetil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil 5–(2,2,2–trifluoroetil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(2,2,2–trifluoroetil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(2,2,2–trifluoroetil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(1,1–difluoroetil)–5–metiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(1,1–difluoroetil)–5–metiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(1,1–difluoroetil)–5–metiltetra hidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(1,1–difluoroetil)–5–metiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

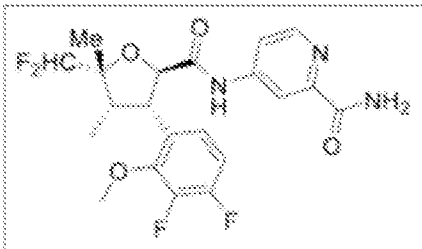
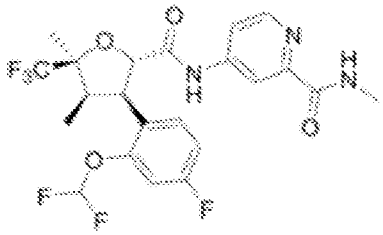
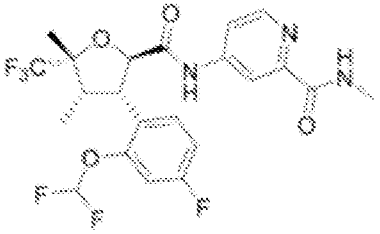
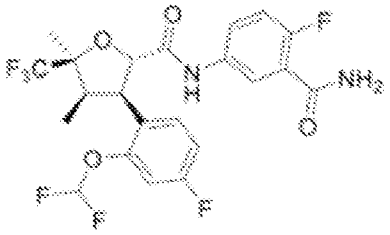
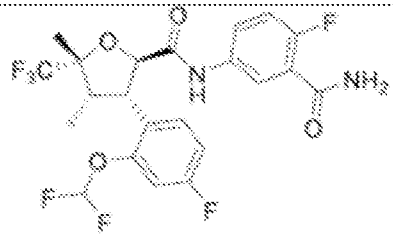
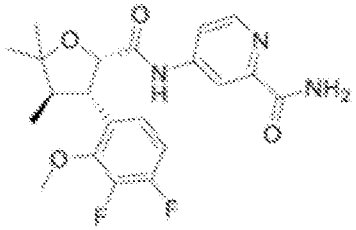
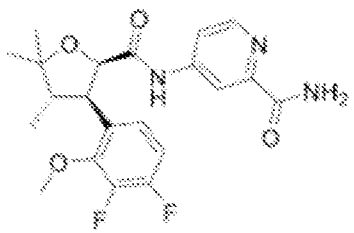
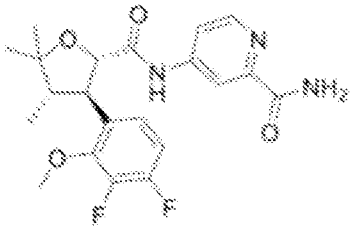
(continuación)

	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi–d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	(2S,3R,4R,5S)–N–(3–carbamoilfenil)–3–(3,4–difluoro–2–isopropoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
(2R,3S,4S,5R)–N–(3–carbamoilfenil)–3–(3,4–difluoro–2–isopropoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piccolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–etil–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

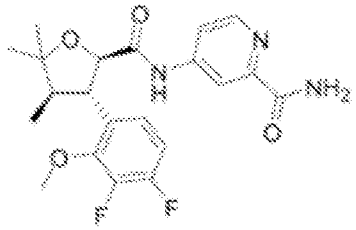
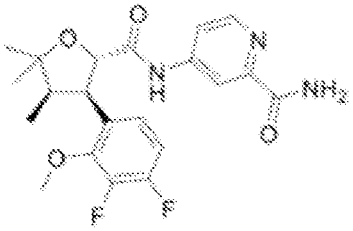
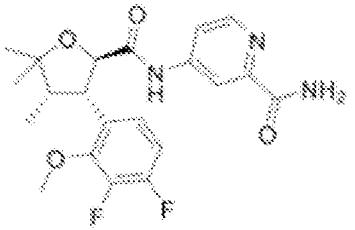
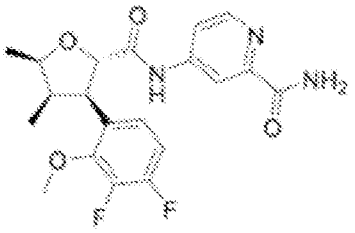
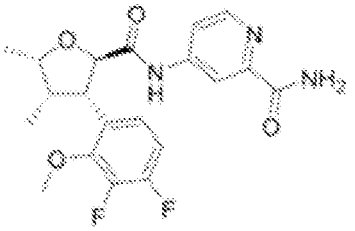
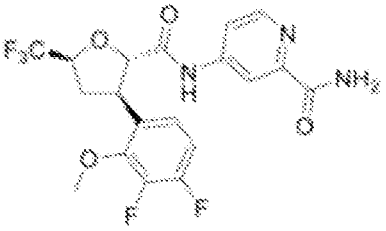
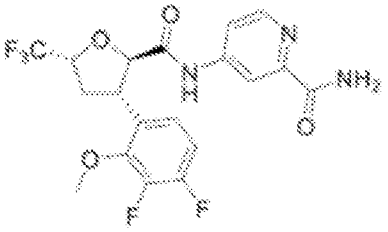
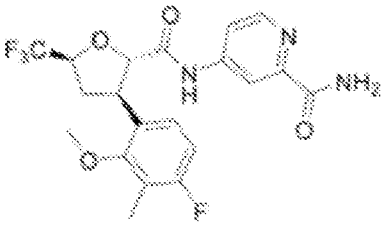
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–etil–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–4–ciclopropil–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–4–ciclopropil–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(difluorometil)–4,5–dimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(difluorometil)–4,5–dimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(difluorometil)–4,5–dimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

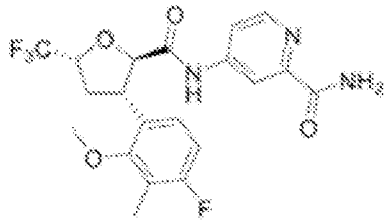
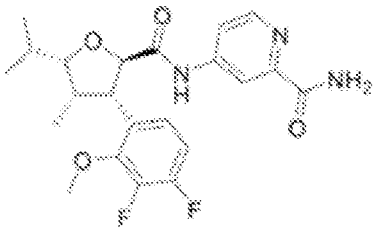
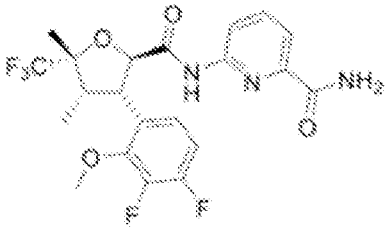
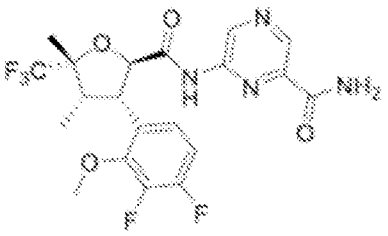
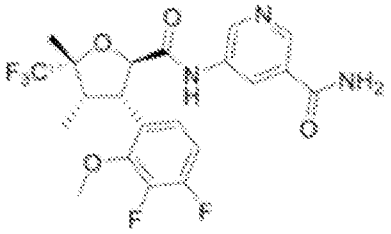
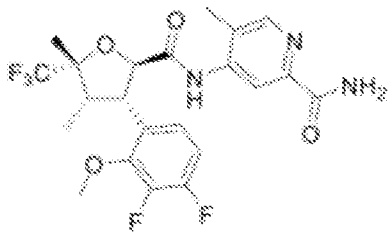
(continuación)

	
4–((2 R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(difluorometil)–4,5–dimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	(2S,3R,4R,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
(2R,3S,4S,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	4–((2S,3S,4R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5,5–trimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4S)–3–(3,4–difluoro–2–	4–((2S,3R,4S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–

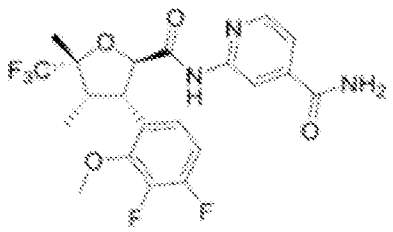
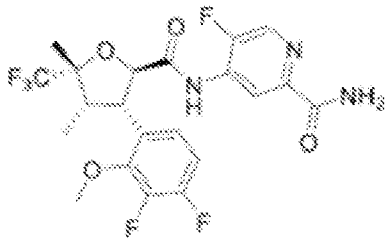
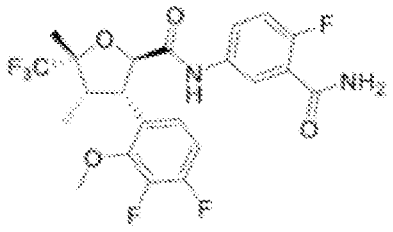
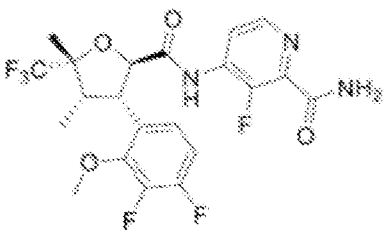
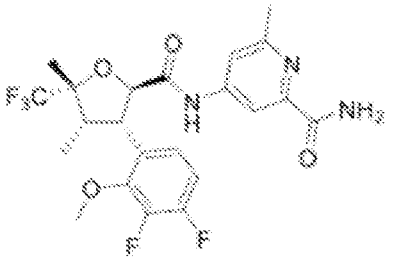
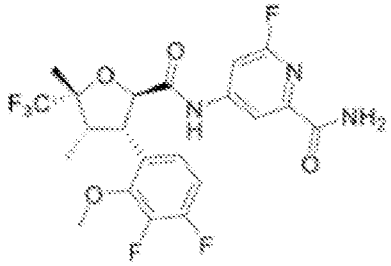
(continuación)

metoxifenil)–4,5,5–trimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4,5,5–trimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5,5–trimetiltetra hidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5,5–trimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5,5–trimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetiltetra hidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–	4–((2S,3R,5S)–3–(4–fluoro–2–metoxi–3–metilfenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–

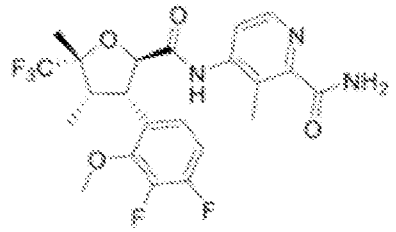
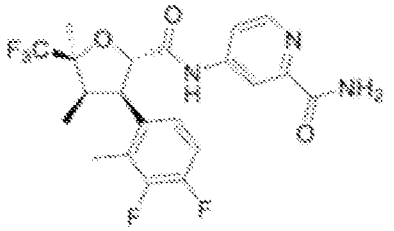
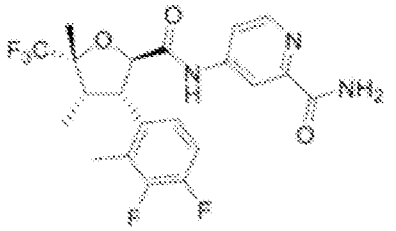
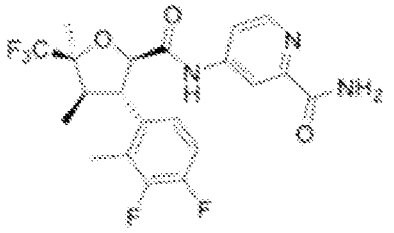
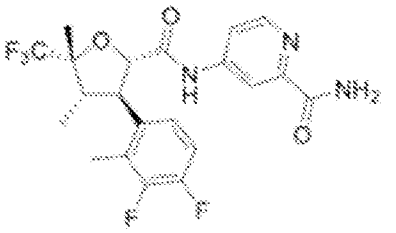
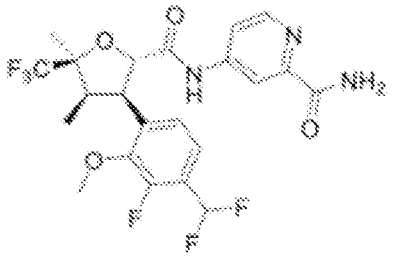
(continuación)

carboxamido)picolinamida	carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxi–3–metilfenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–isopropil–4–metiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
6–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	6–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)pirazin–2–carboxamida
	
5–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)nicotinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–5–metilpicolinamida

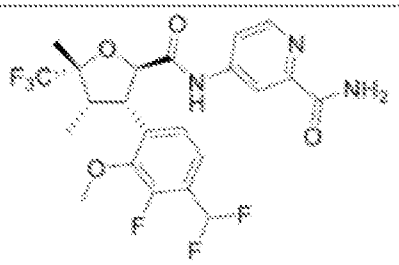
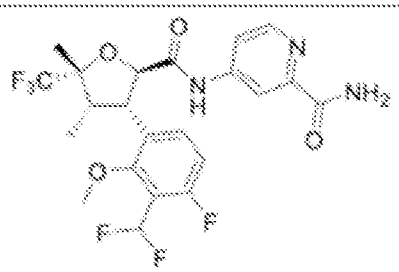
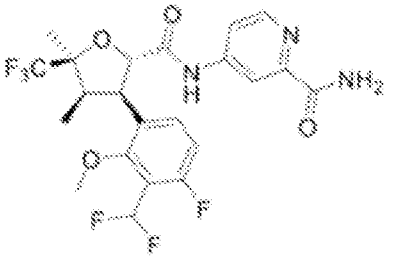
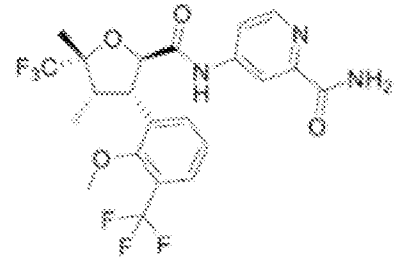
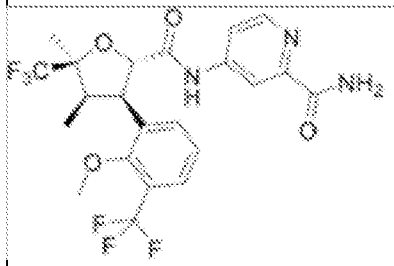
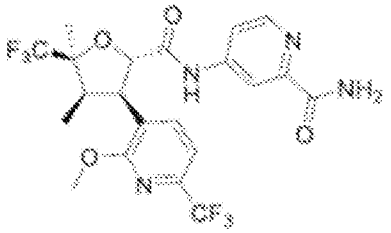
(continuación)

	
2–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)isonicotinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–5–fluoropicolinamida
	
(2R,3S,4S,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–3–fluoropicolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–6–metilpicolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–6–fluoropicolinamida

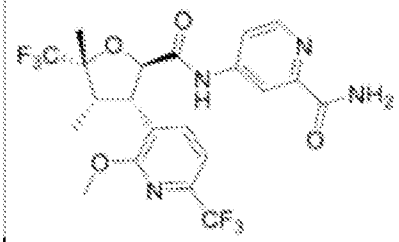
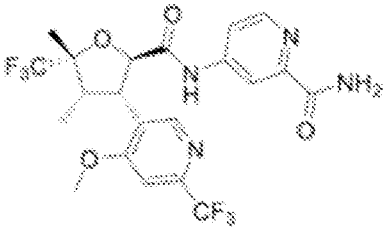
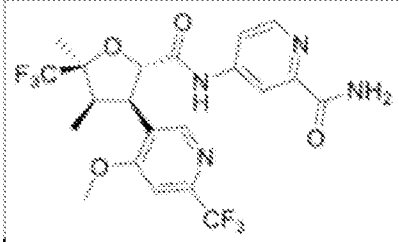
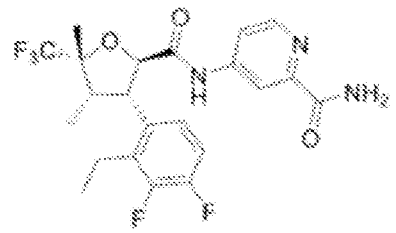
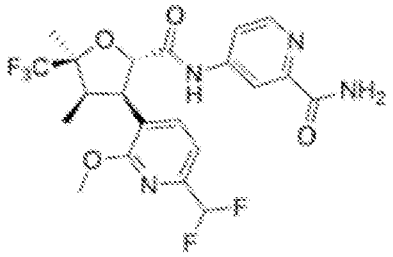
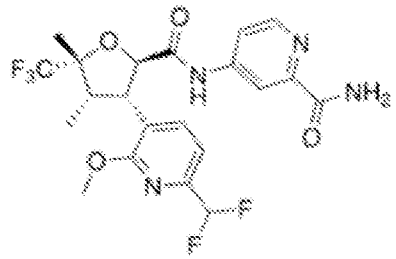
(continuación)

	
4–((2 R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–3–metilpicolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(4–(difluorometil)–3–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

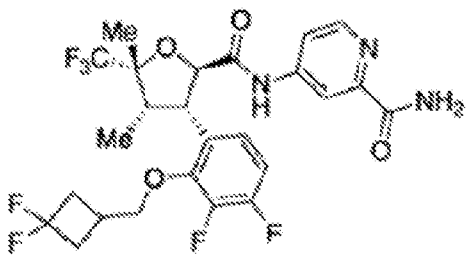
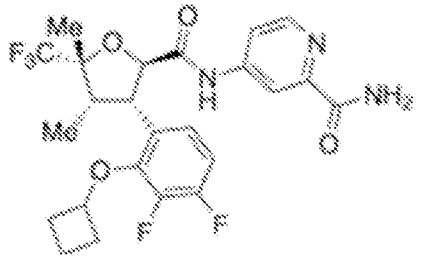
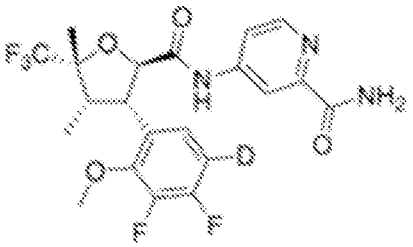
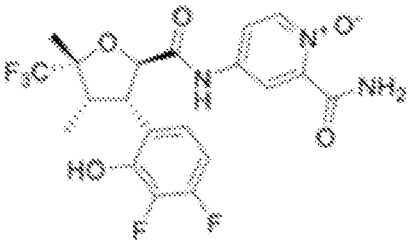
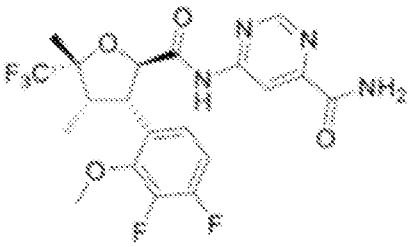
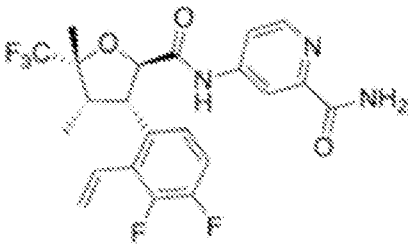
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(4–(difluorometil)–3–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3–(difluorometil)–4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3–(difluorometil)–4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–metoxi–3–(trifluorometil)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–metoxi–3–(trifluorometil)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–metoxi–6–(trifluorometil)piridin–3–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

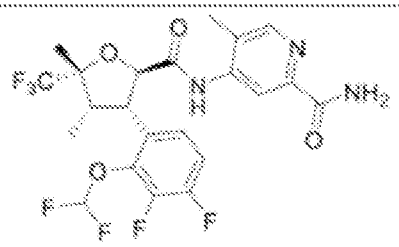
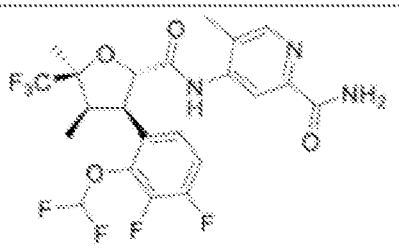
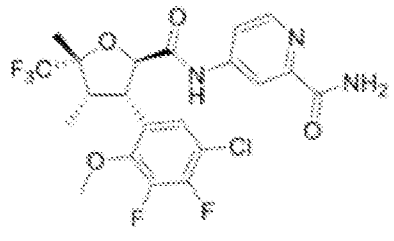
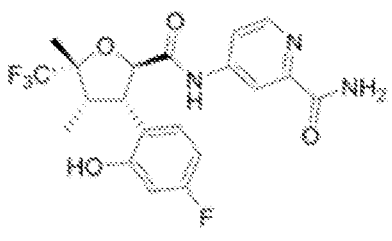
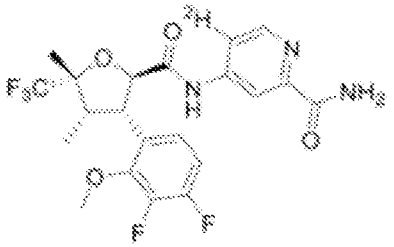
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–metoxi–6–(trifluorometil)piridin–3–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(4–metoxi–6–(trifluorometil)piridin–3–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4R,5S)–3–(4–metoxi–6–(trifluorometil)piridin–3–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–etil–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4R,5S)–3–(6–(difluorometil)–2–metoxipiridin–3–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(6–(difluorometil)–2–metoxipiridin–3–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

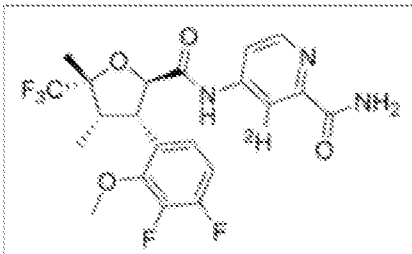
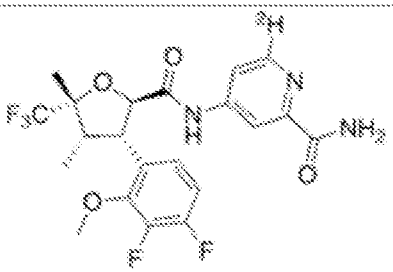
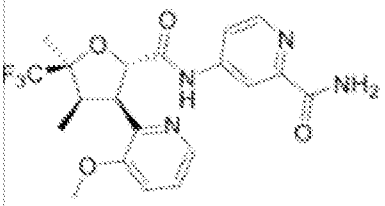
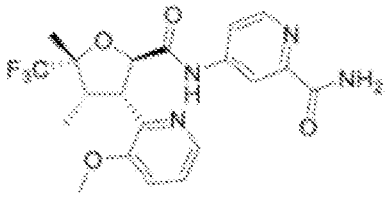
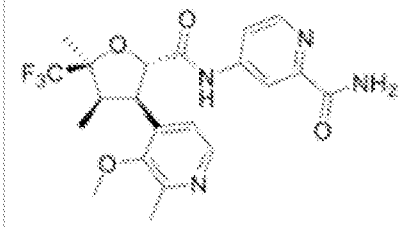
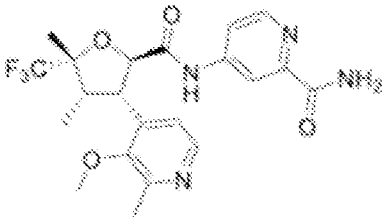
(continuación)

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-ciclobutoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil-5-d)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	 2-carbamoil-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridina 1-óxido
 6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)pirimidina-4-carboxamida	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida

(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–5–metilpicolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–5–metilpicolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(5–cloro–3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(4–fluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida–5–d	

(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida–3–d	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida–6–d
	
4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3–metoxipiridin–2–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3–metoxi–2–piridin–4–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3–metoxi–2–metilpiridin–4–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

[0241] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla C en forma no salina.

Tabla C. Nombres de los Compuestos.

(2*R*,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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)–4–[[3–[2–metoxi–3–(trifluorometil)fenil]–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*R*,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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)–*N*–(3–carbamoilfenil)–3–[2–(difluorometoxi)–3,4–difluoro–fenil]–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida

(continuación)

(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida

(continuación)

(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
(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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida

(continuación)

4–[[(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)–3–[3,4–difluoro–2–(trideuterometoxi)fenil]–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]–1–oxido–piridin–1–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
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–io–2–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*R*,3*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–etil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–etil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–etil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–etil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–etil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida

(continuación)

(2*S*,3*R*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–etil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–etil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–etil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,5*R*)–4–[[5–*ter*–butil–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,5*S*)–4–[[5–*ter*–butil–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*R*)–4–[[5–*ter*–butil–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,5*R*)–4–[[5–*ter*–butil–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*S*)–4–[[5–*ter*–butil–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,5*S*)–4–[[5–*ter*–butil–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*R*)–4–[[5–*ter*–butil–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*S*)–4–[[5–*ter*–butil–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,5*R*)–4–[[3–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]pindin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,5*S*)–4–[[3–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*R*)–4–[[3–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,5*R*)–4–[[3–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*S*)–4–[[3–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,5*S*)–4–[[3–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*R*)–4–[[3–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida

(continuación)

(2*S*,3*S*,5*S*)–4–[[3–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*R*,3*R*,5*R*)–4–[[3–[2–(difluorometoxi)–4–fluoro–fenil]–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,5*S*)–4–[[3–[2–(difluorometoxi)–4–fluoro–fenil]–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*R*)–4–[[3–[2–(difluorometoxi)–4–fluoro–fenil]–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,5*R*)–4–[[3–[2–(difluorometoxi)–4–fluoro–fenil]–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*S*)–4–[[3–[2–(difluorometoxi)–4–fluoro–fenil]–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,5*S*)–4–[[3–[2–(difluorometoxi)–4–fluoro–fenil]–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*R*)–4–[[3–[2–(difluorometoxi)–4–fluoro–fenil]–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*S*)–4–[[3–[2–(difluorometoxi)–4–fluoro–fenil]–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,5*R*)–4–[[3–(2,4–difluoro–3–metil–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida

(continuación)

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

(continuación)

(2*S*,3*R*,5*R*)–4–[[3–(2–fluoro–6–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*S*)–4–[[3–(2–fluoro–6–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,5*S*)–4–[[3–(2–fluoro–6–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*R*)–4–[[3–(2–fluoro–6–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*S*)–4–[[3–(2–fluoro–6–metoxi–fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*S*)–4–[[5–(1,1–difluoroetil)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida

(continuación)

(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–isopropoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*R*,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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*R*,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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–(difluorometil)–4,5–dimetil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,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–carboxamida
(2*R*,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–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–(difluorometil)–4,5–dimetil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–(difluorometil)–4,5–dimetil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida

(continuación)

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

(continuación)

(2*S*,3*S*,5*S*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–4,5,5–trimetil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*R*,3*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida

(continuación)

(2*R*,3*R*,5*S*)–4–{[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*R*)–4–{[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,5*R*)–4–{[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*S*)–4–{[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,5*S*)–4–{[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*R*)–4–{[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*S*)–4–{[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,5*R*)–4–{[3–(4–fluoro–2–metoxi–3–metil–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,5*S*)–4–{[3–(4–fluoro–2–metoxi–3–metil–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*R*)–4–{[3–(4–fluoro–2–metoxi–3–metil–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,5*R*)–4–{[3–(4–fluoro–2–metoxi–3–metil–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,5*S*)–4–{[3–(4–fluoro–2–metoxi–3–metil–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,5*S*)–4–{[3–(4–fluoro–2–metoxi–3–metil–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*R*)–4–{[3–(4–fluoro–2–metoxi–3–metil–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,5*S*)–4–{[3–(4–fluoro–2–metoxi–3–metil–fenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida

(continuación)

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–5–isopropil–4–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida
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-carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–fluoro–piridin–2–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)

(continuación)

tetrahidrofuran-2-carbonil] amino}piridin-2-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(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-carboxamida
(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-4-{[3-{4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil}-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)

(continuación)

tetrahidrofuran–2–carbonil] amino]piridin–2–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)–4–[[3–[6–(difluorometil)–2–metoxi–3–pirídil]–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)–4–[[3–[6–(difluorometil)–2–metoxi–3–pirídil]–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)–4–[[3–[6–(difluorometil)–2–metoxi–3–pirídil]–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)–4–[[3–[6–(difluorometil)–2–metoxi–3–pirídil]–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)–4–[[3–[6–(difluorometil)–2–metoxi–3–pirídil]–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)–4–[[3–(3–metoxi–2–pirdil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3–metoxi–2–pirdil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)–4–[[3–(3–metoxi–2–piridil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)–4–[[3–(3–metoxi–2–piridil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]pindin–2–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida

(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
4–[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)–3–[2–(ciclobutoxi)–3,4–difluoro–fenil]–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

4–[[(2*S*,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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida

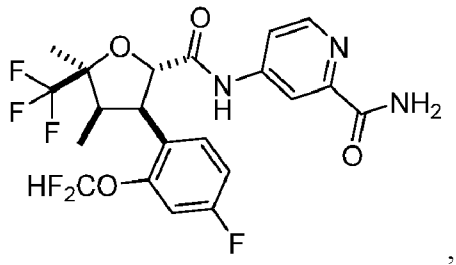
(continuación)

(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–carboxamida
(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–carboxamida
(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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

(continuación)

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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida
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–carboxamida

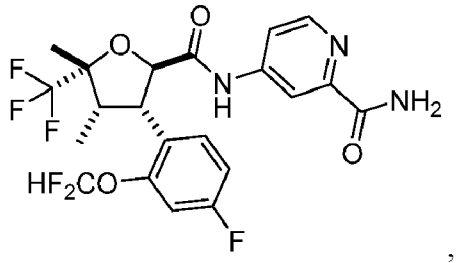
[0242] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del primer isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 6. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

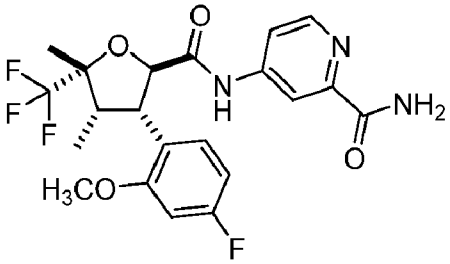
[0243] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 6. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

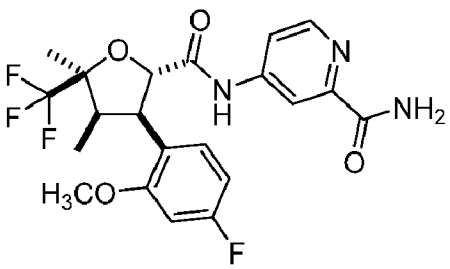
[0244] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del primer isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 1 (columna Chiralpak AS-H). Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

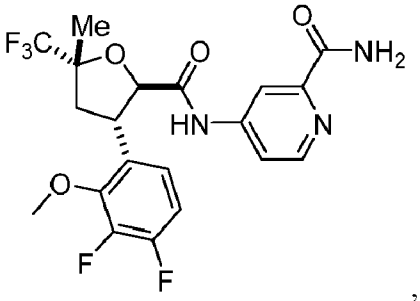
[0245] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 1 (columna Chiralpak AS-H). Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

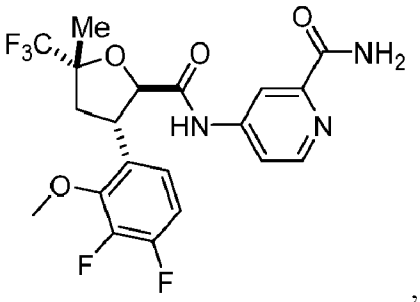
[0246] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del primer isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 2, Etapa 10. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

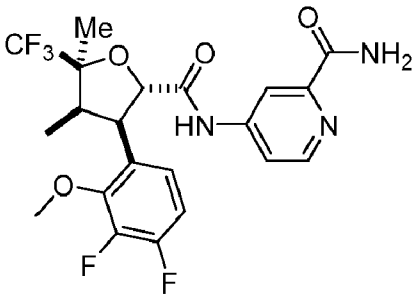
[0247] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 2, Etapa 10. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

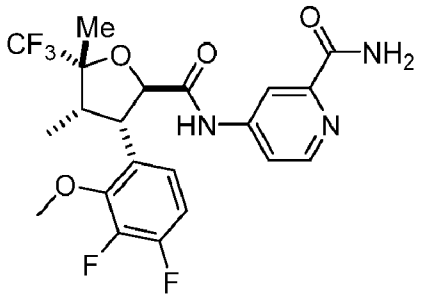
[0248] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

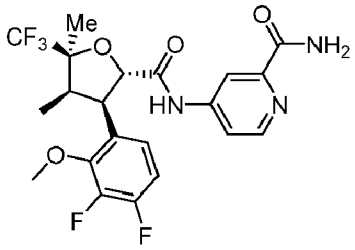
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del primer isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 3, Etapa 13. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

[0249] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



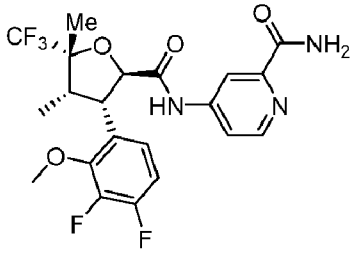
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 3, Etapa 13. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

[0250] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



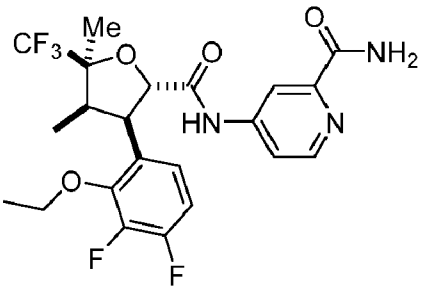
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

[0251] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

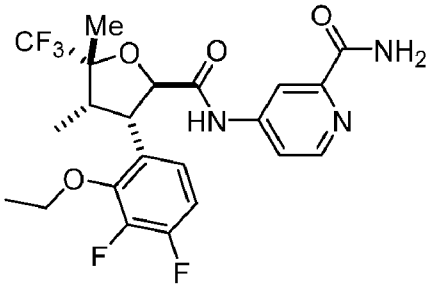
[0252] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del primer isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 3. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente

documento.

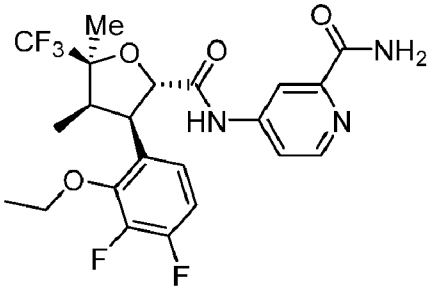
[0253] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 3. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

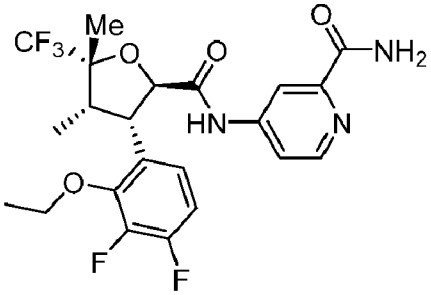
[0254] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

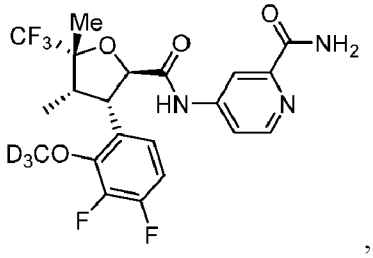
[0255] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

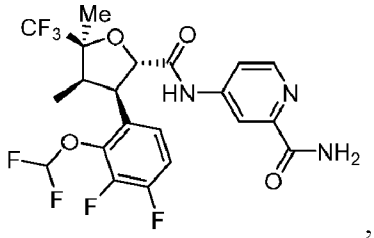
[0256] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

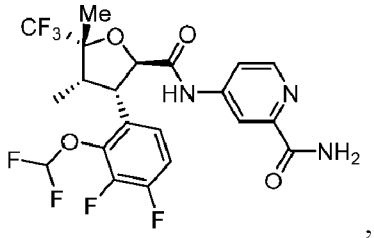
[0257] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

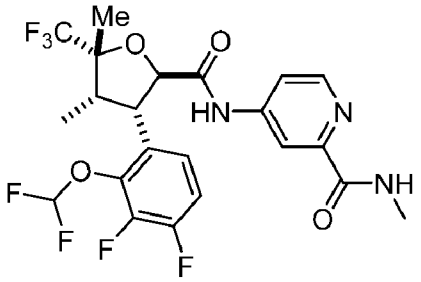
[0258] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

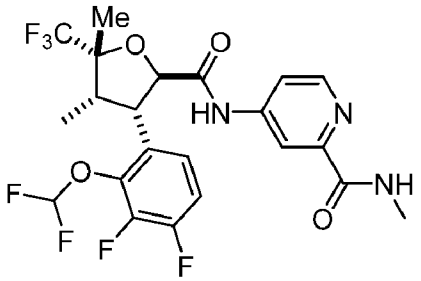
[0259] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del primer isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 1 (columna Chiralpak AS-H). Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

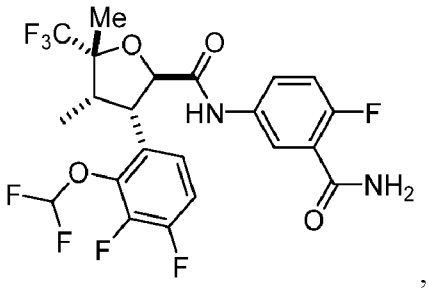
[0260] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 1 (columna Chiralpak AS-H). Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

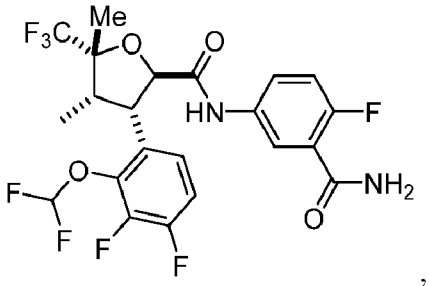
[0261] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del primer isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 4. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

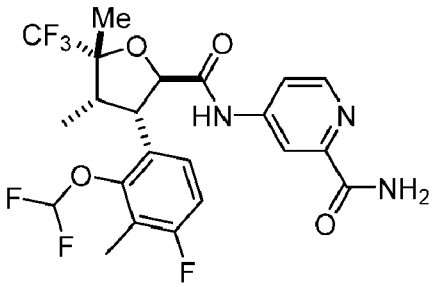
[0262] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando se separa una mezcla racémica de enantiómeros por SFC como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 4. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

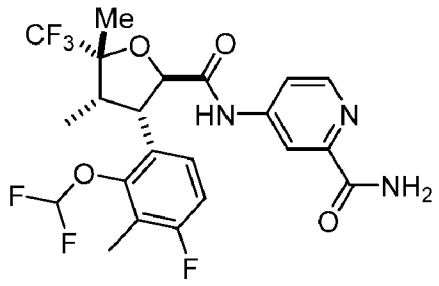
[0263] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

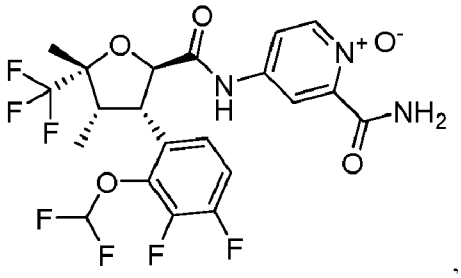
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del primer isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 4 (columna Chiralpak AS-H). Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

[0264] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



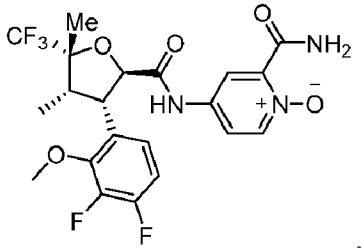
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 4, Etapa 4 (columna Chiralpak AS-H). Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

[0265] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



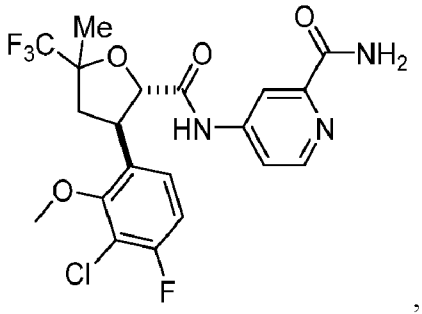
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

[0266] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



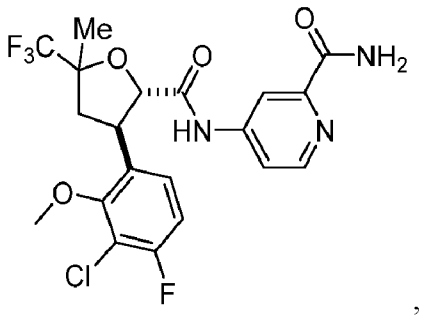
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

[0267] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del primer isómero de elución cuando se separa una mezcla de diastereómeros racémicos (epiméricos en la posición 5) por SFC como se describe en el Ejemplo 6, Etapa 7. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

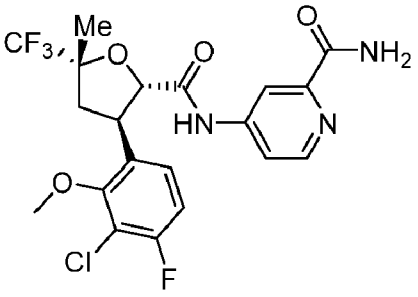
[0268] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando una mezcla de diastereómeros racémicos (epiméricos en la posición 5) se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 6, Etapa 7. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

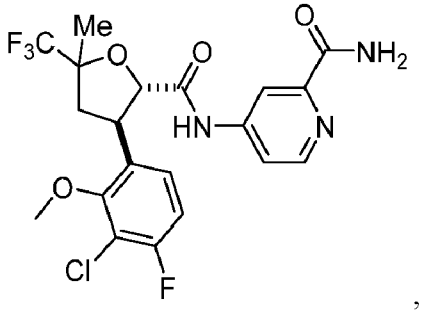
[0269] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

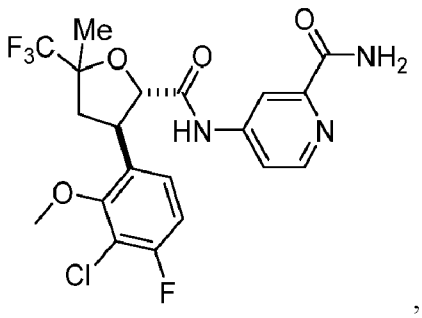
[0270] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del tercer isómero de elución cuando una mezcla de diastereómeros racémicos (epiméricos en la posición 5) se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 6, Etapa 7. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

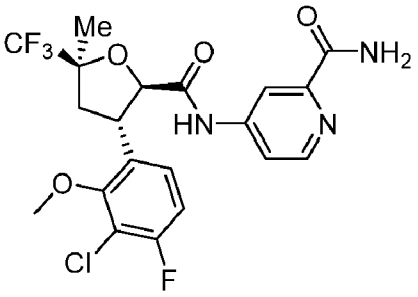
[0271] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del cuarto isómero de elución cuando una mezcla de diastereómeros racémicos (epiméricos en la posición 5) se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 6, Etapa 7. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

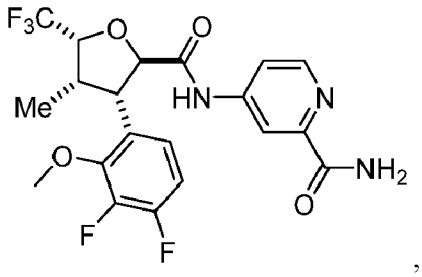
[0272] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

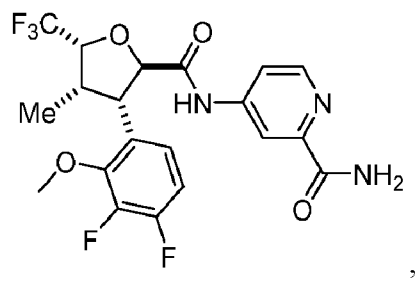
[0273] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del primer isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 7, Etapa 11. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

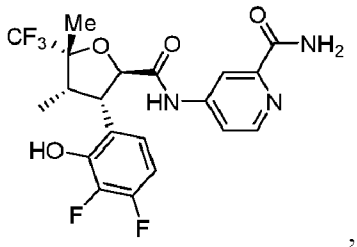
[0274] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 7, Etapa 11. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

[0275] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

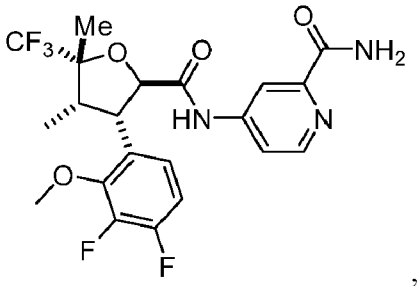
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho compuesto se considera un "compuesto de la invención", tal y como se utiliza este término en el presente documento.

Formas Sólidas de los Compuestos de la Invención

[0276] En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma sólida. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma sólida cristalina.

Formas Sólidas del Compuesto 7

[0277] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 3, Etapa 13, en el que el compuesto está en forma sólida cristalina.

[0278] En algunas realizaciones, la forma sólida cristalina es la Forma A.

[0279] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0.2) de 9.9, 13.9, 15.7, y 19.0. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos o al menos tres difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 9,9, 13,9, 15,7 y 19,0. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3 y 25,4. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, o al menos siete difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3, y 25,4. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente similar al de la Figura 1.

[0280] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 186 °C con un pico a 187 °C.

[0281] En algunas realizaciones, la Forma A se puede obtener por cristalización a partir de metanol a 60 °C.

[0282] En algunas realizaciones, la forma sólida cristalina es la Forma B.

[0283] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados

2 theta ± 0.2) de 12.8, 14.1, 15.2, 18.5, y 20.3. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 12,8, 14,1, 15,2, 18,5 y 20,3. En otras realizaciones, la forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3 y 20,3. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, o al menos nueve difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, y 20,3. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 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 y 28.9. En otras realizaciones, la forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis, al menos diecisiete, al menos dieciocho, al menos diecinueve, al menos veinte, al menos veintiuno, al menos veintidós, al menos veintitrés, al menos veinticuatro, al menos veinticinco, al menos veintiséis, o al menos veintisiete difracciones en ángulos (grados 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, y 28,9. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente similar al de la Figura 4.

[0284] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido que tiene picos con desplazamientos químicos 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 y 13,1 ppm. En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido sustancialmente similar al de la Figura 5.

[0285] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido que tiene picos a desplazamientos químicos de -137,1 y -152,8 ppm. En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido sustancialmente similar al de la Figura 6.

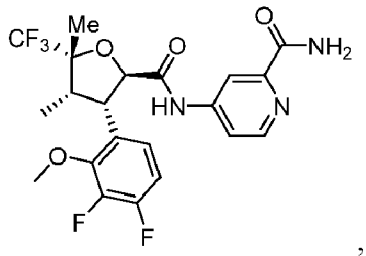
[0286] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 182 °C con un pico a 183 °C.

[0287] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un espectro IR que tiene picos a 3501, 3356, 1684, 1565, 1505, y 1122 $^{cm-1}$. En algunas realizaciones, la forma B se caracteriza por un espectro IR sustancialmente similar al de la Figura 9.

[0288] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un sistema cristalino ortorrómbico, determinado por análisis de rayos X de monocristal. En otras realizaciones, la forma B se caracteriza por un grupo espacial $P2_12_12_1$, determinado mediante análisis de rayos X de un solo cristal. En otras realizaciones, la forma B se caracteriza por una celda unitaria, determinada mediante análisis monocristalino de rayos X, de las siguientes dimensiones: a=7,3929(2) Å; b=14,5827(4) Å; c=18,9312(6) Å; α=90°; β=90°; y γ=90°.

[0289] En algunas realizaciones, la Forma B se puede obtener disolviendo el compuesto en acetato de etilo y luego cristalizando el compuesto añadiendo n-heptano como antisolvente. En otras realizaciones, la Forma B puede obtenerse por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

[0290] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

en el que el compuesto está en forma sólida cristalina.

[0291] En algunas realizaciones, la forma sólida cristalina es la Forma A.

[0292] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 9,9, 13,9, 15,7 y 19,0. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos o al menos tres difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 9,9, 13,9, 15,7 y 19,0. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3 y 25,4. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, o al menos siete

difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3, y 25,4. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente similar al de la Figura 1.

[0293] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 186 °C con un pico a 187 °C.

[0294] En algunas realizaciones, la Forma A se obtiene por cristalización a partir de metanol a 60 °C.

[0295] En algunas realizaciones, la forma sólida cristalina es la Forma B.

[0296] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0.2) de 12.8, 14.1, 15.2, 18.5, y 20.3. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 12,8, 14,1, 15,2, 18,5 y 20,3. En otras realizaciones, la forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3 y 20,3. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, o al menos nueve difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, y 20,3. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 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 y 28.9. En otras realizaciones, la forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis, al menos diecisiete, al menos dieciocho, al menos diecinueve, al menos veinte, al menos veintiuno, al menos veintidós, al menos veintitrés, al menos veinticuatro, al menos veinticinco, al menos veintiséis, o al menos veintisiete difracciones en ángulos (grados 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, y 28,9. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente similar al de la Figura 4.

[0297] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido que tiene picos con desplazamientos químicos 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 y 13,1 ppm. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido sustancialmente similar al de la Figura 5.

[0298] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido que tiene picos a desplazamientos químicos de -137,1 y -152,8 ppm. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido sustancialmente similar al de la Figura 6.

[0299] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un termograma DSC que tiene un inicio de fusión de 182 °C con un pico a 183 °C.

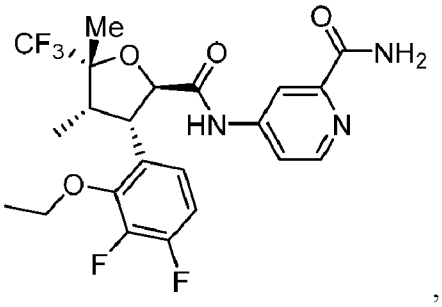
[0300] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un espectro IR que tiene picos a 3501, 3356, 1684, 1565, 1505, y 1122 cm^{-1}. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un espectro IR sustancialmente similar al de la Figura 9.

[0301] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un sistema cristalino ortorrómbico, determinado por análisis de rayos X de monocristal. En otras realizaciones, la forma B se caracteriza por un grupo espacial $P2_12_12_1$, determinado mediante análisis de rayos X de un solo cristal. En otras realizaciones, la forma B se caracteriza por una celda unitaria, determinada mediante análisis monocristalino de rayos X, de las siguientes dimensiones: a=7,3929(2) Å; b=14,5827(4) Å; c=18,9312(6) Å; α=90°; β=90°; y γ=90°.

[0302] En algunas realizaciones, la Forma B puede obtenerse disolviendo el compuesto en acetato de etilo y cristalizando a continuación el compuesto añadiendo n-heptano como antisolvente. En otras realizaciones, la Forma B puede obtenerse por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

Formas Sólidas del Compuesto 9

[0303] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



en el que el compuesto está en forma sólida cristalina.

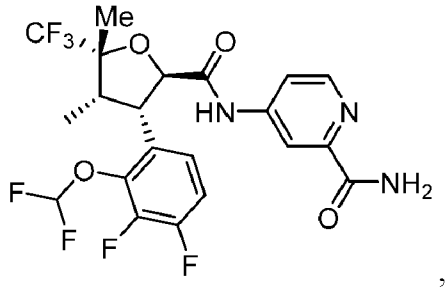
[0304] En algunas realizaciones, la forma sólida cristalina es la Forma A.

[0305] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un sistema cristalino ortorrómbico, determinado por análisis de rayos X de monocristal. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un grupo espacial I222, determinado por análisis de rayos X de monocristal. En otras realizaciones, la forma A se caracteriza por una celda unitaria, determinada mediante análisis de rayos X de monocristal, de las siguientes dimensiones: a=12,0172(5) Å; b=15,6682(6) Å; c=24,1406(11) Å; α=90°; β=90°; y γ=90°.

[0306] En algunas realizaciones, la Forma A se obtiene disolviendo el compuesto en una solución 10/90 de diclorometano/dicloroetano, seguida de difusión de vapor de pentano. En algunas realizaciones, la Forma A puede obtenerse por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

Formas Sólidas del Compuesto 11

[0307] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



en el que el compuesto está en forma sólida cristalina.

[0308] En algunas realizaciones, la forma sólida cristalina es la Forma A.

[0309] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0.2) de 10.1, 13.7, 14.1, 16.3, y 20.0. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, o al menos cuatro difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 10,1, 13,7, 14,1, 16,3 y 20,0. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 20,0, 20,4, 23,7 y 24,8. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, o al menos nueve difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 20,0, 20,4, 23,7, y 24,8. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 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 y 26,1. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, o al menos dieciséis difracciones en ángulos (grados 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 y 26,1. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente similar al de la Figura 12.

[0310] En algunas realizaciones, la Forma A se obtiene suspendiendo el compuesto en agua. En otras realizaciones, la Forma A puede obtenerse por el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

[0311] En algunas realizaciones, la forma sólida cristalina es la Forma B.

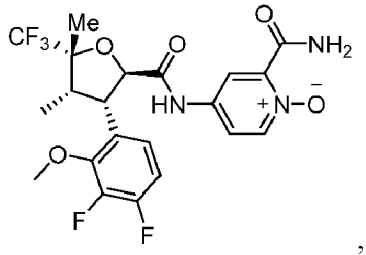
[0312] En algunas realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0.2) de 6.8, 13.2, 16.1, 20.6, y 21.3. En otras realizaciones, la forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 6,8, 13,2, 16,1, 20,6 y 21,3. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 16,1, 16,3, 18,8, 20,6 y 21,3. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, o al menos nueve difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 16,1, 16,3, 18,8, 20,6, y 21,3. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 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 y 27,4. En otras realizaciones, la forma B se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis, o al menos diecisiete difracciones en ángulos (grados 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; 19,4.2) 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 y 27,4. En otras realizaciones, la Forma B se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente similar al de la Figura 13.

[0313] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un sistema cristalino monoclínico, determinado por análisis de rayos X de monocristal. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un grupo espacial $P2_1$, determinado por análisis de rayos X de monocristal. En otras realizaciones, la forma A se caracteriza por una celda unitaria, determinada por análisis de rayos X de monocristal, de las siguientes dimensiones: a=12,0863(2) Å; b=7,483 10(10) Å; c=23,9904(4) Å; α=90°; β=90,0130(10)°; y γ=90°.

[0314] En algunas realizaciones, la Forma B puede obtenerse por recristalización a partir de acetonitrilo. En otras realizaciones, la Forma B puede obtenerse por el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

Forma Sólida del Compuesto 19

[0315] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

en el que el compuesto está en forma sólida cristalina.

[0316] En algunas realizaciones, la forma sólida cristalina es la Forma A.

[0317] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0.2) de 13.7, 15.2, y 18.2. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una o al menos dos difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 13,7, 15,2 y 18,2. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 13,7, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8 y 23,8. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 13,7, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8 y 23,8. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 13,7, 14,3, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8, 22,5, 23,8 y 25,8. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete o al menos ocho difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 13,7, 14,3, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8, 22,5, 23,8 y 25,8. En otras realizaciones, la forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 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 y 26,6. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, o al menos quince difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0.) de 6,8, 13,7, 14,3, 15,2, 16,1, 18,2, 18,3, 19,1, 20,6, 20,8, 22,5, 23,8.2) 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 y 26,6. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente similar al de la Figura 15.

[0318] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido que tiene picos con desplazamientos químicos de 171,4, 141,6, 118,0, 112,2, 23,0 y 11,6 ppm. En otras realizaciones, la Forma A se

caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido que tiene picos con desplazamientos químicos 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 y 11,6 ppm. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido sustancialmente similar al de la Figura 16.

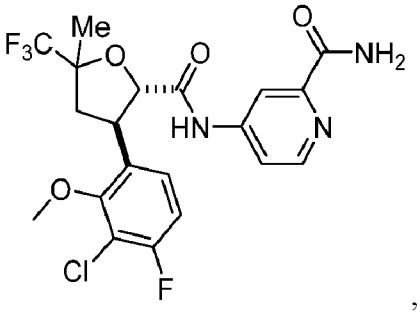
[0319] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido que tiene picos con desplazamientos químicos de -74,6, -141,5 y -154,6 ppm. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido sustancialmente similar al de la Figura 17.

[0320] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un sistema cristalino monoclínico, determinado por análisis de rayos X monocristalino. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un grupo espacial $P2_1$, determinado por análisis de rayos X de monocristal. En otras realizaciones, la forma A se caracteriza por una celda unitaria, determinada mediante análisis de rayos X de monocristal, de las siguientes dimensiones: a=11,2266(3) Å; b=7,3948(2) Å; c=13,1432(4) Å; α=90°; β=100,3980(1)°; y γ=90°.

[0321] En algunas realizaciones, la Forma A puede obtenerse por precipitación a partir de metanol mediante adición de antisolvente heptano. En otras realizaciones, la Forma A puede obtenerse a partir de una suspensión del compuesto en etanol, acetonitrilo y agua mediante liofilización. En otras realizaciones, la Forma A se obtiene disolviendo el compuesto en metanol y permitiendo la difusión lenta del antisolvente heptano. En otras realizaciones, la Forma A puede obtenerse por el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

Forma Sólida del Compuesto 22

[0322] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



donde el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del tercer isómero de elución cuando una mezcla de diastereómeros racémicos (epiméricos en la posición 5) se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 6, Etapa 7, donde el compuesto está en forma sólida cristalina.

[0323] En algunas realizaciones, la forma sólida cristalina es la Forma A.

[0324] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0.2) de 9.2, 10.4, y 15.7. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una o al menos dos difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 9,2, 10,4 y 15,7. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD con difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7 y 18,4. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7 y 18,4. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7, 18,4, 19,8, 21,7 y 24,0. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7, 18,4, 19,8, 21,7, y 24,0. En otras realizaciones, la forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 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 y 24,0. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, o al menos doce difracciones en ángulos (grados 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 y 24,0. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente similar al de la Figura 19.

[0325] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido que tiene picos con desplazamientos químicos de 167,7, 126,0, 115,9, 43,5 y 20,3 ppm. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido con picos a desplazamientos químicos 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 y 20,3 ppm. En otras

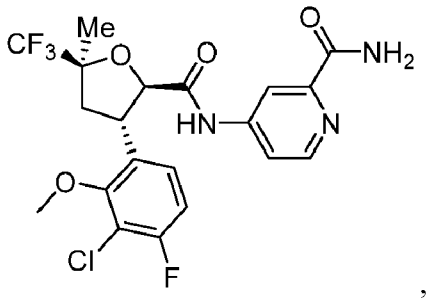
realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido sustancialmente similar al de la Figura 20.

[0326] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido que tiene picos con desplazamientos químicos de -82,2, -83,1, -111,7 y -114,4 ppm. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido sustancialmente similar al de la Figura 21.

[0327] En algunas realizaciones, la Forma A se obtiene por evaporación lenta de una solución 1:1 de 2-metiltetrahidrofurano/heptano. En otras realizaciones, la Forma A puede obtenerse por el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

Forma Sólida del Compuesto 23

[0328] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

en el que el compuesto está en forma sólida cristalina.

[0329] En algunas realizaciones, la forma sólida cristalina es la Forma A.

[0330] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0.2) de 17.2, 19.3, y 22.3. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una o al menos dos difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 17,2, 19,3 y 22,3. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3 y 30,6. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3 y 30,6. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 12,2, 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3, 25,0, 25,1 y 30,6. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 12,2, 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3, 25,0, 25,1 y 30,6. En otras realizaciones, la forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 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 y 39,4. En otras realizaciones, la forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis, al menos diecisiete, al menos dieciocho, al menos diecinueve, al menos veinte, o al menos veintiuna difracciones en ángulos (grados 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, y 39,4. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente similar al de la Figura 22.

[0331] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido que tiene picos con desplazamientos químicos de 171,1, 149,3, 123,3, 41,6 y 20,0 ppm. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido que tiene picos con desplazamientos químicos 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 y 20,0 ppm. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{13}C NMR en estado sólido sustancialmente similar al de la Figura 23.

[0332] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido que tiene picos a desplazamientos químicos de -78.2, -113.5, y -115.1 ppm. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un espectro de ^{19}F NMR en estado sólido sustancialmente similar al de la Figura 24.

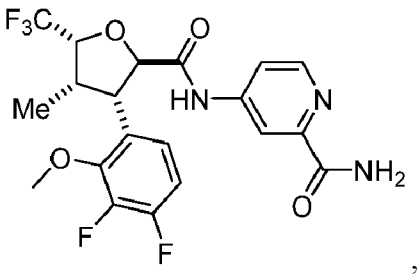
[0333] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un sistema cristalino monoclínico, determinado por análisis de rayos X de monocristal. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un grupo espacial $P2_1$, determinado por análisis de rayos X de monocristal. En otras realizaciones, la forma A se caracteriza por una celda unitaria, determinada por análisis de rayos X de monocristal, de las siguientes dimensiones: a=7,8661(3) Å; b=7,9167(3) Å; c=16,8777(7) Å;

α=90°; β=98,487(2)°; y γ=90°.

[0334] En algunas realizaciones, la Forma A se obtiene por evaporación lenta de una solución 1:1 de 2-metiltetrahidrofurano/heptano. En otras realizaciones, la Forma A se obtiene disolviendo el compuesto en metanol y permitiendo la difusión lenta de vapor de heptano. En otras realizaciones, la Forma A puede obtenerse por el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

Forma Sólida del Compuesto 25

[0335] En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



,

en el que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 7, Etapa 11, en el que el compuesto está en forma sólida cristalina.

[0336] En algunas realizaciones, la forma sólida cristalina es la Forma A.

[0337] En algunas realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0.2) de 6.8, 7.9 y 13.8. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una o al menos dos difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 6,8, 7,9 y 13,8. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8 y 27,4. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, o al menos cinco difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, y 27,4. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, 15,9, 16,3, 23,2 y 27,4. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, o al menos ocho difracciones en ángulos (grados 2 theta ± 0,2) de 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, 15,9, 16,3, 23,2, y 27,4. En otras realizaciones, la forma A se caracteriza por un patrón XRPD con difracciones en ángulos (grados 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 y 30,3. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD que tiene al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce, al menos quince, al menos dieciséis, al menos diecisiete, al menos dieciocho, al menos diecinueve, o al menos veinte difracciones en ángulos (grados 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 y 30,3. En otras realizaciones, la Forma A se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente similar al de la Figura 26.

[0338] En algunas realizaciones, la Forma A se obtiene por evaporación lenta de una solución 1:1 de 2-metiltetrahidrofurano/heptano. En otras realizaciones, la Forma A puede obtenerse por el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

Sales, Composiciones, Usos, Formulación, Administración y Agentes Adicionales

Sales y composiciones farmacéuticamente aceptables

[0339] Según lo discutido adjunto, la invención proporciona los compuestos, y las sales farmacéutico aceptables de eso, que son inhibidores de los canales de sodio activados por voltaje, y así los compuestos presentes, y las sales farmacéutico aceptables de eso, son útiles para el tratamiento de enfermedades, de desórdenes, y de condiciones incluyendo, pero no limitado al dolor crónico, dolor de la tripa, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor del cáncer, dolor idiopático, dolor postoperatorio (e.g., dolor por juanetes, herniorrafia o abdominoplastia), dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica o arritmia cardiaca. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas, en las que estas composiciones comprenden un compuesto como el descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente comprenden un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de los canales de sodio.

[0340] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de esta invención incluye cualquier sal no tóxica que, tras su administración a un receptor, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo inhibitoriamente activo del mismo. La sal puede estar en forma pura, en una mezcla (por ejemplo, solución, suspensión o coloide) con otra u otras sustancias, o en forma de hidrato, solvato o cocristal. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "metabolito o residuo inhibitoriamente activo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de un canal de sodio activado por voltaje.

[0341] Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen detalladamente las sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de lo compuesto de esta Invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y no tóxicas son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico y el ácido perclórico o con ácidos orgánicos como el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido succínico o el ácido malónico, o mediante otros métodos utilizados en la técnica como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanoproplonato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemlsulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3- fenilpropionato, fosfato, picrato, plvalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+(alquilo $C_{1-4})_4$. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, en su caso, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados mediante contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0342] Tal como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden además un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, tal como se utiliza en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según convenga a la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga diversos portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, como por ejemplo produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de otro modo de manera deletérea con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como soportes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como la albúmina sérica humana, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como el almidón de maíz y la fécula de patata; celulosa y sus derivados como la carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa y el acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talo; excipientes como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

[0343] En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0344] En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Usos de los Compuestos y Sales y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables

[0345] Las referencias a los métodos de tratamiento por métodos terapéuticos en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en dichos métodos".

[0346] En otro aspecto, la invención presenta un método de inhibición de un canal de sodio activado por voltaje en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En otro aspecto, el canal de sodio activado por voltaje es $Na_V1.8$.

[0347] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor visceral, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor oncológico, dolor idiopático, dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor por bunionectomía, dolor por herniorrafia o dolor por abdominoplastia), dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia tos patológica o arritmia cardiaca que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0348] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor crónico, dolor visceral, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor postquirúrgico, dolor por bunionectomía, dolor por herniorrafia, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardiaca, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0349] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en el que el dolor intestinal comprende dolor de enfermedad inflamatoria intestinal, dolor de enfermedad de Crohn o dolor de cistitis intersticial, en el que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0350] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor neuropático que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En algunos aspectos, el dolor neuropático comprende neuralgia postherpética, neuropatía de fibra pequeña o neuropatía idiopática de fibra pequeña. Tal como se utiliza aquí, la frase "neuropatía idiopática de fibra pequeña" se entenderá que incluye cualquier neuropatía de fibra pequeña. En algunos aspectos, el dolor neuropático comprende la neuropatía diabética.

[0351] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor neuropático, en el que el dolor neuropático comprende neuralgia post-herpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial dolorosa asociada a HIV, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor post-amputación, dolor fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; neuroma de Morton; lesión por atrapamiento nervioso, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor ciático; lesión por avulsión nerviosa, lesión por avulsión del plexo braquial; síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia farmacológica, neuralgia inducida por quimioterapia del cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral; dolor posterior a lesión de la médula espinal, neuropatía de fibra pequeña, neuropatía idiopática de fibra pequeña, neuropatía sensorial idiopática o cefalalgia autonómica del trigémino en la que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0352] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor musculoesquelético que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En algunos aspectos, el dolor musculoesquelético comprende dolor de osteoartritis.

[0353] En otro aspecto más, la invención presenta un método de tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor musculoesquelético, donde el dolor musculoesquelético comprende dolor de osteoartritis, dolor de espalda, dolor de resfriado, dolor de quemadura o dolor dental donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0354] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor inflamatorio, donde el dolor inflamatorio comprende dolor de artritis reumatoide o vulvodinia donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0355] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor inflamatorio, donde el dolor inflamatorio comprende dolor de artritis reumatoide, donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0356] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor idiopático, en el que el dolor idiopático comprende dolor fibromiálgico en el que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0357] En otro aspecto más, la invención presenta un método de tratar o disminuir la severidad en un sujeto de tos patológica donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0358] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor agudo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En algunos aspectos, el dolor agudo comprende dolor postoperatorio agudo.

[0359] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor postquirúrgico (por ejemplo, dolor de bunionectomía, dolor de herniorrafia o dolor de abdominoplastia) que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0360] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto del dolor de la juanetesectomía que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0361] En otro aspecto más, la invención presenta un método de tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor de herniorrafia que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0362] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor de abdominoplastia que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0363] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor visceral que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En algunos aspectos, el dolor visceral comprende dolor visceral por abdominoplastia.

[0364] En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de una enfermedad neurodegenerativa que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En algunos aspectos, la enfermedad neurodegenerativa comprende la esclerosis múltiple. En algunos aspectos, la enfermedad neurodegenerativa comprende el Síndrome de Pitt Hopkins (SPH).

[0365] En otro aspecto más, la invención presenta un método en el que el sujeto se trata con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados simultáneamente con, antes de o después del tratamiento con una cantidad eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de los canales de sodio.

[0366] En otro aspecto, la invención presenta un método de inhibición de un canal de sodio activado por voltaje en una muestra biológica que comprende el contacto de la muestra biológica con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En otro aspecto, el canal de sodio activado por voltaje es $Na_V1.8$.

[0367] En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia, afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, tos patológica, dolor visceral, dolor de la artrosis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor intenso, dolor intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico (p. ej, dolor por bunionectomía, dolor por herniorrafia o dolor por abdominoplastia), dolor por cáncer, ictus, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés, angina inducida por ejercicio, palpitaciones, hipertensión o motilidad gastrointestinal anormal, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

[0368] En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor por cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; lumbalgia neuropática;

síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal; dolor pancreático; dolor IBS; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; cefalea tensional; cefaleas en racimos; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia postherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al HIV; neuralgia del trigémino; neuropatía de Charcot-Marie-Tooth; neuropatía sensorial hereditaria; lesión nerviosa periférica; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor postmastectomía; dolor central; dolor por lesión medular; dolor post-ictus; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo, dolor postoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor articular; lumbalgia mecánica; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesión; dolor por ejercicio; dolor visceral agudo; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; dolor torácico, dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor por cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor de parto; dolor por cesárea; dolor inflamatorio agudo, dolor por quemadura, dolor por traumatismo; dolor intermitente agudo, endometriosis; dolor agudo por herpes zóster; anemia falciforme; pancreatitis aguda; dolor irruptivo; dolor orofacial; dolor por sinusitis; dolor dental; dolor por esclerosis múltiple (ME); dolor en la depresión; dolor por lepra; dolor por enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barré; piernas dolorosas y dedos móviles; síndrome de Haglund; dolor por eritromelalgia; dolor por enfermedad de Fabry; enfermedad vesical y urogenital; incontinencia urinaria, tos patológica; vejiga hiperactiva; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (IC); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo I, síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo II; dolor generalizado, dolor paroxístico extremo, prurito, tinnitus o dolor inducido por angina, comprendiendo la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

Compuestos, Sales Farmacéuticamente Aceptables y Composiciones de Uso

[0369] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso como medicamento.

[0370] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de inhibición de un canal de sodio activado por voltaje en un sujeto. En otro aspecto, el canal de sodio activado por voltaje es $Na_V1.8$.

[0371] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor visceral, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor oncológico, dolor idiopático, dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor por juanetes, herniorrafia o abdominoplastia), dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica o arritmia cardiaca.

[0372] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor visceral, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor posquirúrgico, dolor por bunionectomía, dolor por herniorrafia, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca.

[0373] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en el que el dolor intestinal comprende dolor de enfermedad inflamatoria intestinal, dolor de enfermedad de Crohn o dolor de cistitis intersticial.

[0374] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la severidad en un sujeto de dolor neuropático. En algunos aspectos, el dolor neuropático comprende neuralgia postherpética, neuropatía de fibra pequeña o neuropatía idiopática de fibra pequeña. Tal como se utiliza aquí, la frase "neuropatía idiopática de fibra pequeña" se entenderá que incluye cualquier neuropatía de fibra pequeña. En algunos aspectos, el dolor neuropático comprende la neuropatía diabética.

[0375] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la severidad en un sujeto de dolor neuropático, en el que el dolor neuropático comprende neuralgia post-herpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial dolorosa asociada a HIV, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor post-amputación, dolor fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; neuroma de Morton; lesión por atrapamiento nervioso, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor ciático; lesión por avulsión nerviosa, lesión por avulsión del plexo braquial; síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia farmacológica, neuralgia inducida por quimioterapia del cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral; dolor post lesión medular, neuropatía de fibra pequeña, neuropatía idiopática de fibra pequeña, neuropatía sensorial idiopática o cefalalgia autonómica del trigémino.

[0376] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la severidad en un sujeto de dolor musculoesquelético. En algunos aspectos, el dolor musculoesquelético comprende dolor de osteoartritis.

[0377] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético, en el que el dolor musculoesquelético comprende dolor de osteoartritis, dolor de espalda, dolor por frío, dolor por quemadura o dolor dental.

[0378] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en el que el dolor inflamatorio comprende dolor de artritis reumatoide o vulvodinia.

[0379] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la severidad en un sujeto de dolor inflamatorio, en el que el dolor inflamatorio comprende dolor de artritis reumatoide.

[0380] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en el que el dolor idiopático comprende dolor fibromiálgico.

[0381] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de tos patológica.

[0382] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la severidad en un sujeto de dolor agudo. En algunos aspectos, el dolor agudo comprende dolor postoperatorio agudo.

[0383] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la severidad en un sujeto de dolor postquirúrgico (por ejemplo, dolor de bunionectomía, dolor de herniorrafia o dolor de abdominoplastia).

[0384] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la severidad en un sujeto de dolor de juanetes.

[0385] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la severidad en un sujeto de dolor de herniorrafia.

[0386] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la severidad en un sujeto del dolor de abdominoplastia.

[0387] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la severidad en un sujeto de dolor visceral. En algunos aspectos, el dolor visceral comprende dolor visceral por abdominoplastia.

[0388] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de una enfermedad neurodegenerativa. En algunos aspectos, la enfermedad neurodegenerativa comprende la esclerosis múltiple. En algunos aspectos, la enfermedad neurodegenerativa comprende el Síndrome de Pitt Hopkins (SPH).

[0389] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método en el que el sujeto se trata con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados simultáneamente con, antes de, o después del tratamiento con una cantidad eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de los canales de sodio.

[0390] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de inhibición de un canal de sodio activado por voltaje en una muestra biológica que comprende el contacto de la muestra biológica con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En otro aspecto, el canal de sodio activado por voltaje es $Na_V1.8$.

[0391] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un

sujeto de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia, afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, tos patológica, dolor visceral, dolor de la artrosis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor intenso, dolor intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico (por ej., dolor por bunionectomía, herniorrafia o abdominoplastia), dolor por cáncer, ictus, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés, angina inducida por ejercicio, palpitaciones, hipertensión o motilidad gastrointestinal anormal.

[0392] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor por cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; lumbalgia neuropática; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal; dolor pancreático; dolor IBS; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; cefalea tensional; cefalea en racimos; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia postherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al HIV; neuralgia del trigémino; neuropatía de Charcot-Marie-Tooth; neuropatía sensorial hereditaria; lesión nerviosa periférica; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor posmastectomía; dolor central; dolor por lesión medular; dolor posaccidente cerebrovascular; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo, dolor postoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor articular; lumbalgia mecánica; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesión; dolor por ejercicio; dolor visceral agudo; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; dolor torácico, dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor por cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor de parto; dolor por cesárea; dolor inflamatorio agudo, dolor por quemadura, dolor por traumatismo; dolor intermitente agudo, endometriosis; dolor agudo por herpes zóster; anemia falciforme; pancreatitis aguda; dolor irruptivo; dolor orofacial; dolor por sinusitis; dolor dental; dolor por esclerosis múltiple (MS); dolor en la depresión; dolor en la lepra; dolor en la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barré; dolor de piernas y dedos de los pies móviles; síndrome de Haglund; dolor eritromelálgico; dolor en la enfermedad de Fabry; enfermedad vesical y urogenital; incontinencia urinaria, tos patológica; vejiga hiperactiva; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (IC); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo I, síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo II; dolor generalizado, dolor paroxístico extremo, prurito, tinnitus o dolor inducido por angina.

Fabricación de Medicamentos

[0393] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento.

[0394] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de un canal de sodio activado por voltaje. En otro aspecto, el canal de sodio activado por voltaje es $Na_V1.8$.

[0395] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor por juanetes, herniorrafia o abdominoplastia), dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica o arritmia cardiaca.

[0396] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor visceral, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor posquirúrgico, dolor por bunionectomía, dolor por herniorrafia, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardiaca.

[0397] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, o composición farmacéutica aquí descrita para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la severidad en un sujeto de dolor intestinal, donde el dolor intestinal comprende dolor de enfermedad inflamatoria intestinal, dolor de enfermedad de Crohn o dolor de cistitis intersticial.

[0398] En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor neuropático. En algunos aspectos, el dolor neuropático comprende neuralgia postherpética, neuropatía de fibra pequeña o neuropatía idiopática de fibra pequeña. En algunos aspectos, el dolor neuropático comprende la neuropatía diabética.

[0399] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en un tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor neuropático, donde el dolor neuropático comprende neuralgia post-herpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial dolorosa asociada al HIV, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor post-amputación, dolor fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; neuroma de Morton; lesión por atrapamiento nervioso, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor ciático; lesión por avulsión nerviosa, lesión por avulsión del plexo braquial; síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia farmacológica, neuralgia inducida por quimioterapia del cáncer, neuralgia inducida por terapia antirretroviral; dolor post lesión medular, neuropatía de fibra pequeña, neuropatía idiopática de fibra pequeña, neuropatía sensorial idiopática o neuropatía autonómica del trigémino.

[0400] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético. En algunos aspectos, el dolor musculoesquelético comprende el dolor de la osteoartritis.

[0401] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético, en el que el dolor musculoesquelético comprende dolor de osteoartritis, dolor de espalda, dolor por frío, dolor por quemadura o dolor dental.

[0402] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, donde el dolor inflamatorio comprende dolor de artritis reumatoide o vulvodinia.

[0403] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en el que el dolor inflamatorio comprende dolor de artritis reumatoide.

[0404] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en el que el dolor idiopático comprende dolor fibromiálgico.

[0405] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de tos patológica.

[0406] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor agudo. En algunos aspectos, el dolor agudo comprende dolor postoperatorio agudo.

[0407] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor de bunionectomía, dolor de herniorrafia o dolor de abdominoplastia).

[0408] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor de juanetes.

[0409] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor de herniorrafia.

[0410] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor de abdominoplastia.

[0411] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor visceral. En algunos aspectos, el dolor visceral comprende dolor visceral por abdominoplastia.

[0412] En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de una enfermedad neurodegenerativa. En algunos aspectos, la enfermedad neurodegenerativa comprende la esclerosis múltiple. En algunos aspectos, la enfermedad neurodegenerativa comprende el Síndrome de Pitt Hopkins (SPH).

[0413] En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados simultáneamente con, antes de, o después del tratamiento con el compuesto o composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de los canales de sodio.

[0414] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la severidad del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia, afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, tos patológica, dolor visceral, dolor osteoartrítico, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor intenso, dolor intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico (por ej.g., dolor por bunionectomía, herniorrafia o abdominoplastia), dolor por cáncer, ictus, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés, angina inducida por ejercicio, palpitaciones, hipertensión o motilidad gastrointestinal anormal.

[0415] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la severidad del dolor por cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; lumbalgia neuropática; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal; dolor pancreático; dolor IBS; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; cefalea tensional; cefalea en racimos; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia postherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al HIV; neuralgia del trigémino; neuropatía de Charcot-Marie-Tooth; neuropatía sensorial hereditaria; lesión nerviosa periférica; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor post-mastectomía; dolor central; dolor por lesión medular; dolor post-ictus; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo, dolor postoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor articular; lumbalgia mecánica; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesión; dolor por ejercicio; dolor visceral agudo; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; dolor torácico, dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor por cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor de parto; dolor por cesárea; dolor inflamatorio agudo, dolor por quemadura, dolor por traumatismo; dolor intermitente agudo, endometriosis; dolor agudo por herpes zóster; anemia falciforme; pancreatitis aguda; dolor irruptivo; dolor orofacial; dolor por sinusitis; dolor dental; dolor en la esclerosis múltiple (ME); dolor en la depresión; dolor en la lepra; dolor en la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barré; dolor en las piernas y en los dedos de los pies; síndrome de Haglund; dolor eritromelálgico; dolor en la enfermedad de Fabry; enfermedad vesical y urogenital; incontinencia urinaria; tos patológica; vejiga hiperactiva; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (IC); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS) tipo I; síndrome de dolor regional complejo (CRPS) tipo II; dolor generalizado, dolor paroxístico extremo, prurito, tinnitus o dolor inducido por angina.

Administración de Sales y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables.

[0416] En ciertas realizaciones de la invención una "cantidad efectiva" de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo es aquella cantidad efectiva para tratar o disminuir la severidad de una o más de las condiciones recitadas anteriormente.

[0417] Los compuestos, sales y composiciones, de acuerdo con el método de la invención, pueden ser administrados usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración efectiva para tratar o disminuir la severidad de una o más de las enfermedades dolorosas o no dolorosas recitadas aquí. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la afección, el agente concreto, su modo de administración y otros factores similares. Los compuestos, sales y composiciones de la invención se formulan preferentemente en forma de unidades de dosificación para facilitar la administración y uniformizar la dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación", tal como se utiliza aquí, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiado para el sujeto a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos, sales y composiciones de la invención será decidido por el médico tratante dentro del ámbito del buen juicio médico. El nivel de la dosis efectiva específica para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico o sal empleada; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico o sal empleada; la duración del

tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico o sal empleada, y factores similares bien conocidos en las artes médicas. El término "sujeto" o "paciente", tal y como se utiliza aquí, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano.

[0418] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucal, como aerosol oral o nasal, o similares, según la gravedad de la afección que se esté tratando. En ciertas realizaciones, el compuesto, las sales y las composiciones de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, eficaces para obtener el efecto terapéutico deseado.

[0419] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, entre otras, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo o la sal, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

[0420] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, el U.S.P. y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para ello, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se utilizan ácidos grasos como el ácido oleico.

[0421] Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que puedan disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

[0422] Para prolongar el efecto de los compuestos de la invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción de los compuestos a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma compuesta administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se fabrican formando matrices de microencápsulas del compuesto en polímeros biodegradables como la polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción entre compuesto y polímero y de la naturaleza del polímero empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables son los poli(ortoésteres) y los poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones compatibles con los tejidos corporales.

[0423] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando el compuesto o la sal de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados, como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[0424] Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo o la sal se mezclan con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes como glicerol, d) agentes desintegradores como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardadores de la solución como la parafina, f) aceleradores de la absorción como los compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, el alcohol cetílico y el monoestearato de glicerol, h) absorbentes como el caolín y la arcilla bentonita, e i) lubricantes como el talco, el estearato de calcio, el estearato de magnesio, los polietilenglicoles sólidos, el lauril sulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede contener agentes tamponadores.

[0425] Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras utilizando excipientes como la lactosa o el azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular

y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen el principio o principios activos sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Ejemplos de composiciones de incrustación que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como relleno en cápsulas de gelatina blanda y dura utilizando excipientes como la lactosa o el azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[0426] El compuesto activo o la sal también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y envolturas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo o la sal pueden mezclarse con al menos un diluyente inerte, como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden contener, como es habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes y otros coadyuvantes, como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen el principio o principios activos sólo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Ejemplos de composiciones de incrustación que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[0427] Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto o sal de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un soporte farmacéuticamente aceptable y los conservantes o tampones necesarios. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y los colirios también se contemplan dentro del ámbito de esta invención. Además, la invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Estas formas farmacéuticas se preparan disolviendo o dosificando el compuesto en el medio adecuado. También pueden utilizarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

[0428] Como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de canales de sodio activados por voltaje. En una realización, los compuestos son inhibidores de $Na_V1.8$ y por lo tanto, sin querer estar limitado por ninguna teoría en particular, los compuestos, sales y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, condición o trastorno donde la activación o hiperactividad de $Na_V1.8$ está implicada en la enfermedad, condición o trastorno. Cuando la activación o hiperactividad del $Na_V1.8$ está implicada en una enfermedad, afección o trastorno particular, la enfermedad, afección o trastorno también puede denominarse "enfermedad, afección o trastorno mediado por $Na_V1.8$". Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación o hiperactividad de $Na_V1.8$ está implicada en el estado de enfermedad.

[0429] La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como inhibidor de $Na_V1.8$ puede ensayarse de acuerdo con los métodos descritos en general en la Publicación Internacional N.º WO 2014/120808 A9 y en la Publicación de EE. UU. n.º 2014/0213616 A1 métodos descritos en el presente documento, y otros métodos conocidos y disponibles para alguien con conocimientos ordinarios en la materia.

Agentes Terapéuticos Adicionales

[0430] También se apreciará que los compuestos, sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención pueden emplearse en terapias combinadas, es decir, los compuestos, sales y composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente con, antes de o después de, una o más terapias o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) a emplear en un régimen combinado tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapéuticas y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto inventivo puede administrarse simultáneamente con otro agente utilizado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso). En el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o afección concreta se denominan "apropiados para la enfermedad o afección tratada". Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales ejemplares incluyen, pero no se limitan a: analgésicos no opiáceos (indoles como Etodolac, Indometacina, Sulindac, Tolmetina; naftilalcanonas como Nabumetona; oxicams como Piroxicam; derivados del para-aminofenol, como Acetaminofén; ácidos propiónicos como Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno, Naproxeno sódico, Oxaprozina; salicilatos como Aspirina, Trisalicilato de colina y magnesio, Diflunisal; fenamatos como ácido meclofenámico, ácido mefenámico; y pirazoles como fenilbutazona); o agonistas opioides (narcóticos) (como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina). Además, pueden utilizarse enfoques

analgésicos no farmacológicos junto con la administración de uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, también pueden utilizarse enfoques anestesiológicos (infusión intraespinal, bloqueo neural), neuroquirúrgicos (neurolisis de las vías del CNS), neuroestimuladores (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación de la columna dorsal), fisiátricos (fisioterapia, dispositivos ortopédicos, diatermia) o psicológicos (métodos cognitivos, hipnosis, biorretroalimentación o métodos conductuales). En The Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter y Justin L. Kaplan, Merck Sharp &Dohme Corp., filial de Merck & Co., Inc., 2011, y en el sitio web de la Administración de Alimentos y Medicamentos, www.fda.gov.

[0431] En otra realización, los agentes terapéuticos apropiados adicionales se seleccionan entre los siguientes:

(1) un analgésico opiáceo, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfano, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina, pentazocina o difelikefalina;
(2) un antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), p. ej., aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno (incluido, sin limitación, ibuprofeno intravenoso (p. ej., Caldolor®)), indometacina, ketoprofeno, ketorolaco (incluido, sin limitación, ketorolaco trometamina (p. ej., Toradol®)), ácido meclofenámico, ácido meloxicam, meloxicam intravenoso (p. ej., Anjeso®), nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepirac;
(3) un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, tiamilal o tiopental;
(4) una benzodiazepina de acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
(5) un antagonista de la histamina (H_1) con acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
(6) un sedante como la glutetimida, el meprobamato, la metacualona o la dicloralfenazona;
(7) un relajante muscular esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadrina;
(8) un antagonista de los receptores NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2- piperidinocarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®), una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel, incluido un antagonista NR2B, p. ej., ifenprodil, NR2B, NR2B.p. ej., ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;
(9) un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
(10) un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
(11) un anticonvulsivante, por ejemplo, carbamazepina (Tegretol®), lamotrigina, topiramato, lacosamida (Vimpat®) o valproato;
(12) un antagonista de la taquiquinina (NK), en particular un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, p. ej., (alphaF,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4- metilfenil)-7H-[l,4]diazocino[2,l-g][l,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5- [[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-l,2-dihidro-3H-l,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
(13) un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
(14) un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
(15) un analgésico a base de alquitrán de hulla, en particular el paracetamol;
(16) un neuroléptico como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindore, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinertant, Miraxion® o sarizotan;
(17) un agonista (por ejemplo, resinferatoxina o civamida) o antagonista (por ejemplo, capsazepina, GRC-15300) de los receptores vanilloides;
(18) un beta-adrenérgico como el propranolol;
(19) un anestésico local como la mexiletina;
(20) un corticosteroide como la dexametasona;
(21) un agonista o antagonista de los receptores 5-HT, en particular un agonista 5-$HT_{1B/1D}$ como el eletriptán, el sumatriptán, el naratriptán, el zolmitriptán o el rizatriptán;
(22) un antagonista del receptor 5-$HT_{1B/1D}$, como el R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-l-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinemetanol (MDL-100907);

(23) un analgésico colinérgico (nicotínico), como la isproniclina (TC-1734), la (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-l-amina (RJR-2403), la (R)-5-(2-azetidinilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o la nicotina;
(24) Tramadol®, Tramadol ER (Ultram ER®), IV Tramadol, Tapentadol ER (Nucynta®);
(25) un inhibidor de la PDE5, como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafilo), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafilo), 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-ona (vardenafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 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-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencilo)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
(26) un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina (Neurontin®), gabapentina GR (Gralise®), gabapentina, enacarbil (Horizant®), pregabalina (Lyrica®), 3-metil gabapentina, ácido (l[alfa],3[alfa],5[alfa])(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, [(lR,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, ácido 3-(l-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, ácido C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(l-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentilo)-acético, ácido (3S,SR)-3-aminometil-5-metil-octanoico, (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
(27) un cannabinoide como el KHK-6188;
(28) Antagonista del receptor metabotrópico del glutamato subtipo 1 (mGluR1);
(29) un inhibidor de la recaptación de serotonina, como la sertralina, el metabolito de la sertralina desmetilsertralina, la fluoxetina, la norfluoxetina (metabolito desmetil de la fluoxetina), la fluvoxamina, la paroxetina citalopram, citalopram metabolito desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
(30) un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión el metabolito del bupropión hidroxibupropión, la nomifensina y la viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina como la reboxetina, en particular la (S,S)-reboxetina;
(31) un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-noradrenalina, como venlafaxina, venlafaxina metabolito O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, clomipramina metabolito desmetilclomipramina, duloxetina (Cymbalta®), milnaciprán e imipramina;
(32) un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) como S-[2-[(l-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(l-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(l-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(l-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[(lR,3S)-3-amino-4-hidroxi-l-(5-tiazolil)-butil]tio]-S-cloro-S-piridinocarbonitrilo; 2-[(lR,3S)-3-amino-4-hidroxi-l-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolebutanol, 2-[[(lR,3S)-3-amino-4-hidroxi-l-(5-tiazolil) butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridinecarbonitrilo, 2-[(lR,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobenzilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina, NXN-462, o guanidinoetildisulfuro;
(33) un inhibidor de la acetilcolinesterasa, como el donepezilo;
(34) un antagonista de la prostaglandina E2 subtipo 4 (EP4) como *N*-[({2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-lH-imidazo[4,5-c]piridin-l-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(15)-l-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
(35) un antagonista del leucotrieno B4; como el ácido l-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-cromo-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP- 105696), el ácido 5-[2-(2-Carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870;
(36) un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-l-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5- trimetil-6-(3-piridilmetil)-l,4-benzoquinona (CV-6504);
(37) un bloqueador de los canales de sodio, como lidocaína, lidocaína más tetracaína en crema (ZRS-201) o acetato de eslicarbazepina;
(38) un bloqueador del $Na_V1.7$, como XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893, BIIB-074 (Vixotrigina), BIIB-095, ASP-1807, DSP-3905, OLP-1002, RQ-00432979, FX-301, DWP-17061, IMB-110, IMB-111, IMB-112 y como los descritos en los documentos WO2011/140425 (US2011/306607); WO2012/106499 (US2012196869); WO2012/112743 (US2012245136); WO2012/125613 (US2012264749), WO2012/116440 (US2014187533), WO2011026240 (US2012220605), US8883840, US8466188, o WO2013/109521 (US2015005304).
(38a) un bloqueador del $Na_V1.7$ como (2-bencilspiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzol]-2,4-dimetil-spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, [8-flúor-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isobutoxi-3-metoxi-

fenil)metanona, 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-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, [8-flúor-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1-il]-(5-isopropoxi-6-metil-2-piridil)metanona, (4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, 5-[2-metil-4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]fenil]piridina-2-carbonitrilo, (4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidro-2H-pirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzol]-2-metil-spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropoxi-6-metil-piridina-2-carbonil)-3,3-dimetil-spiro[2,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopentoxipiridina-2-carbonil)-2-metil-spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, (4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopentoxipiridina-2-carbonil)-2,4-dimetil-spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 1-[(3S)-2,3-dimetil-1'-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)benzol]spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona, [8-flúor-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]fenil]metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropoxi-6-metil-piridina-2-carbonil)-2,4-dimetil-spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 1-[1'-[4-metoxi-3-(trifluorometil)benzol]-2-metil-spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, (4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, [2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)fenil]metanona, 4-bromo-N-(4-bromofenil)-3-[(1-metil-2-oxo-4-piperidil)sulfonil]benzamida o (3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona.

(39) un bloqueador del Nav1.8, como PF-04531083, PF-06372865 y como los descritos en WO2008/135826 (US2009048306), WO2006/011050 (US2008312235), WO2013/061205 (US2014296313), US201303535, 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 y WO2020/092667 (US2020140411).

(39a) un bloqueador del Nav1.8, como 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzamida, 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 4,5-dicloro-2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzamida, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 2-((5-fluoro-2-hidroxibenzil)oxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(o-toliloxi)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil dihidrógeno fosfato, 2-(4-fluoro-2-($_{metil-d3}$)fenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, (4-(2-(4-fluoro-2-($_{metil-d3}$)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)dihidrógeno fosfato de metilo, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, ácido 4-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)picolínico, 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinolina-3-carboxamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinolina-3-carboxamida, 3-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoleína-3-carboxamida, N-(3-sulfamoilfenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, ácido 5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)picolínico, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(piridin-4-il)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida, N-(4-carbamoilfenil)-3-(4-fluoro-2-

metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida, ácido 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)benzoico, N-(4-cianofenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)picolínico, ácido 5-(2-(2,4-dimetoxifenoxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzamido)picolínico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)benzoico, ácido 5-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzamido)picolínico, ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)benzoico, ácido 5-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)picolínico, ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)benzoico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)picolínico, ácido 4-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)benzoico, ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)benzoico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzamido)benzoico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)benzamido)benzoico, ácido 5-(4-(terc-butil)-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)benzamido)picolínico, ácido 5-(4,5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzamido)picolínico, ácido 4-(4,5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzamido)benzoico, ácido 5-(4,5-(2-(2,4-dimetoxifenoxi)benzamido)picolínico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)benzamido)picolínico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzamido)picolínico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)benzamido)benzoico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzamido)picolínico, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-(difluorometil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2,4-dicloro-6-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida, 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida, 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-ciano-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi] -3 -(trifluorometil)benzamida, N-(3 -carbamoil-4-fluorofenil)-2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometoxi)benzamida, 4-[[2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, 4-[[3-cloro-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, 4-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(difluorometil)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida, 4-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-6-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2,3,4-trifluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida, N-(2-carbamoil-4-piridil)-3-fluoro-5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxamida, 4-[[6-[2-(difluorometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-6-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, N-(4-carbamoil-3-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, 4-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-4-(trifluorometil)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzamida, 4-[[4-(difluorometoxi)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, 4-[[4-ciclopropil-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-5-fluoro-2-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-4-(trifluorometil)benzamida, 5 - [[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi] -3 - (trifluorometil)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-(4-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)benzamida, o 4-[[2-fluoro-6-[3-fluoro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida;

(40) un bloqueador combinado de $Na_V1.7$ y $Na_V1.8$, como DSP-2230, Lohocla201 o BL-1021;

(41) un antagonista 5-HT3, como el ondansetrón;

(42) un agonista del receptor TPRV 1, como la capsaicina (NeurogesX®, Qutenza®); y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;
(43) un antagonista de los receptores nicotínicos, como la vareniclina;
(44) un antagonista de los canales de calcio de tipo N, como Z-160;
(45) un antagonista del factor de crecimiento nervioso, como el tanezumab;
(46) un estimulante de la endopeptidasa, como la senrebotasa;
(47) un antagonista de la angiotensina II, como el EMA-401;
(48) paracetamol (incluido, sin limitación, el paracetamol intravenoso (por ejemplo, Ofirmev®));
(49) bupivacaína (incluida, entre otras, la suspensión inyectable liposomal de bupivacaína (por ejemplo, Exparel®), bupivacaína ER (Posimir), bupivacaína colágeno (Xaracoll) y bupivacaína transdérmica (Eladur®)); y
(50) combinación de bupivacaína y meloxicam (por ejemplo, HTX-011).

[0432] En una realización, los agentes terapéuticos adicionales apropiados se seleccionan entre V-116517, Pregabalina, Pregabalina de liberación controlada, Ezogabina (Potiga®). Crema tópica de ketamina/amitriptilina (Amiket®), AVP-923, Perampanel (E-2007), Ralfinamida, bupivacaína transdérmica (Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094 (Carisbamate), BMS-954561 o ARC-4558.

[0433] En otra realización, los agentes terapéuticos apropiados adicionales se seleccionan de N-(6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il)acetamida; N-(6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida; o 3-((4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)metil)oxetan-3-amina.

[0434] En otra realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de un inhibidor GlyT2/5HT2, como Operanserin (VVZ149), un modulador TRPV como CA008, CMX-020, NEO6860, FTABS, CNTX4975, MCP101, MDR16523, o MDR652, un inhibidor EGR1 como Brivoglide (AYX1), un inhibidor del NGF como Tanezumab, Fasinumab, ASP6294, MEDI7352, un agonista Mu opioide como Cebranopadol, NKTR181 (oxicodegol), un agonista CB-1 como NEO1940 (AZN1940), un agonista imidazolina 12 como CR4056 o un modulador p75NTR-Fc como LEVI-04.

[0435] En otra realización, el agente terapéutico adicional es oliceridina o ropivacaína (TLC590).

[0436] En otra realización, el agente terapéutico adicional es un bloqueador de $Na_V1.7$ como ST-2427 y los divulgados en los documentos WO2010129864, WO2015157559, WO2017059385, WO2018183781, WO2018183782 y WO2020072835.

[0437] En otra realización, el agente terapéutico adicional es ASP18071, CC-8464, ANP-230, ANP-231, NOC-100, NTX-1175, ASN008, NW3509, AM-6120, AM-8145, AM-0422, BL-017881, NTM-006, Opiranserina (Unafra™), brivoligida, 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, o XT-150.

[0438] En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del canal de sodio (también conocido como bloqueador del canal de sodio), como los bloqueadores $Na_V1.7$ y $Na_V1.8$ identificados anteriormente.

[0439] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención puede no ser mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprenda ese agente terapéutico como único agente activo. La cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente divulgadas puede oscilar entre aproximadamente el 10% y el 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprenda dicho agente como único agente terapéuticamente activo.

[0440] Los compuestos y sales de esta invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. En consecuencia, la invención, en otro aspecto, incluye una composición para el recubrimiento de un dispositivo implantable que comprende un compuesto o sal de la invención como se describe en general anteriormente, y en las clases y subclases del presente documento, y un portador adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto o sal de la invención tal como se describe en general anteriormente, y en las clases y subclases del presente documento, y un portador adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de EEUU 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles como un polímero hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etilvinilacetato y mezclas de los mismos. Opcionalmente, los revestimientos pueden recubrirse con una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir a la composición características de liberación controlada.

[0441] Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad Nav1.8 en una muestra biológica o en un sujeto, cuyo método comprende administrar al sujeto, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. El término

"muestra biológica", tal como se utiliza aquí, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

[0442] La inhibición de la actividad Nav 1.8 en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la materia. Ejemplos de tales fines incluyen, entre otros, el estudio de los canales de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de los canales de sodio.

Síntesis de los Compuestos de la Invención

[0443] Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales conocidos por los métodos descritos en los Ejemplos, otros métodos similares y otros métodos conocidos por un experto en la materia. Como puede apreciar un experto en la materia, puede ser necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores adecuados. Los grupos protectores pueden añadirse o eliminarse de acuerdo con técnicas estándar bien conocidas por los expertos en la materia. El uso de grupos protectores se describe detalladamente en T.G.M. Wuts et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª ed. 2006).

Análogos Radiomarcados de los Compuestos de la Invención

[0444] En otro aspecto, la invención se refiere a análogos radiomarcados de los compuestos de la invención. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "análogos radiomarcados de los compuestos de la invención" se refiere a compuestos que son idénticos a los compuestos de la invención, tal y como se describen en el presente documento (incluyendo todas las formas de realización de los mismos), excepto que uno o más átomos se han sustituido por un radioisótopo del átomo presente en los compuestos de la invención.

[0445] Como se usa aquí, el término "radioisótopo" se refiere a un isótopo de un elemento que se sabe que sufre decaimiento radioactivo espontáneo. Algunos ejemplos de radioisótopos son ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, y similares, así como los isótopos para los que se identifica un modo de desintegración en V.S. Shirley & C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (enero de 1980).

[0446] Los análogos radiomarcados pueden usarse de varias maneras beneficiosas, incluyendo en varios tipos de ensayos, tales como ensayos de distribución tisular del sustrato. Por ejemplo, los compuestos marcados con tritio (^{3}H) y/o carbono-14 (^{14}C) pueden ser útiles para diversos tipos de ensayos, como los de distribución tisular de sustratos, debido a su preparación relativamente sencilla y a su excelente detectabilidad.

[0447] En otro aspecto, la invención se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los análogos radiomarcados, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones aquí descritas en relación con los compuestos de la invención.

[0448] En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los análogos radiomarcados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones aquí descritas en relación con los compuestos de la invención.

[0449] En otro aspecto, la invención se refiere a métodos de inhibición de canales de sodio activados por voltaje y métodos de tratamiento o disminución de la gravedad de diversas enfermedades y trastornos, incluido el dolor, en un sujeto que comprende la administración de una cantidad eficaz de análogos radiomarcados, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en relación con los compuestos de la invención.

[0450] En otro aspecto, la invención se refiere a análogos radiomarcados, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas de los mismos, para su uso, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas aquí en relación con los compuestos de la invención.

[0451] En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los análogos radiomarcados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas de los mismos, para la fabricación de medicamentos, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones aquí descritas en relación con los compuestos de la invención.

[0452] En otro aspecto, los análogos radiomarcados, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas de los mismos, pueden emplearse en terapias combinadas, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas aquí en relación con los compuestos de la invención.

EJEMPLOS

[0453] Métodos generales. Los espectros de ^{1}H NMR (400 MHz) se obtuvieron como soluciones en un disolvente deuterado apropiado, como dimetilsulfóxido-d_6 (DMSO-d_6).

[0454] La separación analítica por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) de varias mezclas isoméricas se realizó utilizando un instrumento UPC2-SFC de Waters que comprende un gestor de convergencia, un gestor de muestras, un gestor de disolventes binarios, un gestor de columnas-30S, un detector PDA, un gestor de disolventes isocráticos y un detector QDa. Las columnas utilizadas incluyen las fabricadas por Regis Technologies (por ejemplo, R'R Whelk 0-1, tamaño de partícula de 3,5µm, tamaño de 5,0 cm × 3,0 mm) con una fase móvil de Disolvente A:CO_2 líquido (58-60 bar/40 °C) Disolvente B: metanol grado HPLC con 20mM NH_3 a un caudal de 2ml/min y un volumen de inyección de 2µl. Gradiente: a 0 min (95:5) A:B, a 3,5 min (50:50) A:B, a 3,55 min (40:60) A:B, a 3,95 min (40:60) A:B y a 4,0min (95:5) A:B. Las muestras para la SFC analítica se disolvieron en metanol a una concentración aproximada de 0,5mg/ml.

[0455] La SFC preparativa utilizó las mismas fases estacionarias y móviles que las descritas anteriormente para la SFC analítica, pero las muestras fueron purificadas utilizando un instrumento y un método de gradiente diferentes, como se indica a continuación. La separación preparativa por SFC de varias mezclas isoméricas se llevó a cabo utilizando un instrumento Waters Prep-100 SFC compuesto por un regulador de contrapresión, un gestor de muestras 2767, un módulo de gradiente cuaternario 2545, un horno de columna, un detector PDA 2998, un gestor de disolventes isocrático, una bomba de CO2 P-200, un divisor de flujo SFC-100, 3 intercambiadores de calor, una bomba LC de la serie III y un detector QDa. Entre las columnas utilizadas se incluyen las fabricadas por Regis Technologies (p. ej, R'R Whelk 0-1, tamaño de partícula de 5,0µm, tamaño de 25,0 cm × 21,1 mm) con una fase móvil de Disolvente A:$_{CO2}$ líquido (58-60 bar/40 °C) Disolvente B: metanol grado HPLC con 20mM NH_3 a un caudal de 100ml/min y un volumen de inyección de 500µl (50mg de carga cruda), se utilizó una proporción 2:1 de metanol a dicloroetano para la solubilización y la inyección SFC del compuesto crudo. Para la carga inyectable de 500µl/50mg se utilizó el siguiente método: Isocrático: a 0 min a 7,6min (80:20) A:B, Gradiente: a 8,1min (75:25) A:B, Isocrático a 8,2 a 10,6min (75:25) (A:B), Gradiente: a 10,7min (80:20) A:B e Isocrático: a 11min (80:20) (A:B). Para la inyección de 1500µl/150mg de carga se utilizó el siguiente método: Isocrático: de 0 min a 7,5min (80:20) A:B, Gradiente: a 7,6min (75:25) A:B, Gradiente: a 8,1min (60:40) A:B, Isocrático: a 8,7min a 10,6min (60:40) A:B, Gradiente: a 10,7min (80:20) A:B e Isocrático: a 12min (80:20) A:B.

[0456] Método LC/MS: Los análisis LC/MS se realizaron con una columna Acquity UPLC BEH Cs (50 × 2,1 mm, partícula de 1,7 µm) fabricada por Waters (pn: 186002877) con una columna de guarda (2,1 × 5 mm, partículas de 1,7 µm) (pn: 186003978), y un doble gradiente de 2-98% de fase móvil B durante 4,45 minutos. Fase móvil A = H_2O (formiato de amonio 10 mM con 0,05 % de hidróxido de amonio). Fase móvil B = acetonitrilo. Caudal = 0,6 mL/min, volumen de inyección = 2 µL y temperatura de la columna = 45 °C.

[0457] El análisis de difracción de polvo de rayos X (XRPD) se realizó a temperatura ambiente en modo de transmisión utilizando un sistema PANalytical Empyrean equipado con una fuente de tubo sellado y un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). El generador de rayos X funcionaba a un voltaje de 45 kV y una corriente de 40 mA con radiación de cobre (1,54060 Å). La muestra en polvo se colocó en un portamuestras de 96 pocillos con película de mylar y se cargó en el instrumento. La muestra se escaneó en un intervalo de aproximadamente 3° a aproximadamente 40°2θ con un tamaño de paso de 0,0131303° y 49s por paso.

[0458] El análisis de NMR de estado sólido se llevó a cabo en un espectrómetro Bruker-Biospin de 400 MHz de paso ancho equipado con una sonda Bruker-Biospin HFX de 4 mm. Las muestras se introdujeron en rotores de ZrO_2 de 4 mm y se centrifugaron en condiciones de Magic Angle Spinning (MAS) con una velocidad de centrifugación fijada normalmente en 12,5 kHz. El tiempo de relajación protónica se midió utilizando el experimento de relajación de recuperación de saturación ^{1}H MAS T_1 con el fin de establecer el retardo de reciclado adecuado del experimento ^{13}C MAS de polarización cruzada (CP). El tiempo de relajación del flúor se midió utilizando el experimento de relajación de recuperación de saturación ^{19}F MAS T_1 para establecer el retardo de reciclado adecuado del experimento ^{19}F MAS. El tiempo de contacto CP del experimento CPMAS de carbono se fijó en 2 ms. Se empleó un pulso de protones CP con rampa lineal (del 50% al 100%). La coincidencia Hartmann-Hahn de carbono se optimizó con una muestra de referencia externa (glicina). Tanto los espectros de carbono como los de flúor se registraron con desacoplamiento de protones utilizando la secuencia de desacoplamiento TPPM15 con una intensidad de campo de aproximadamente 100 kHz.

[0459] Los datos del análisis termogravimétrico (TGA) se recogieron en un Analizador Termogravimétrico TA Discovery o instrumentación equivalente. Se escaneó una muestra con un peso aproximado de 1-5 mg desde 25 °C hasta 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los datos se recogieron con el software Thermal Advantage Q SeriesTM y se analizaron con el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

[0460] Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) fueron adquiridos usando un TA Instruments Q2000 o instrumentación equivalente. Se pesó una muestra con un peso comprendido entre 1 y 10 mg en un recipiente de aluminio. Este recipiente se colocó en la posición de la muestra en la célula del calorímetro. Se colocó una bandeja vacía en la posición de referencia. Se cerró la célula del calorímetro y se hizo pasar un flujo de nitrógeno a través de la célula. El programa de calentamiento se ajustó para calentar la muestra a una velocidad de calentamiento de 10° C/min hasta alcanzar una temperatura de 300° C. Una vez finalizado el proceso, los datos se analizaron con el software Trios y/o Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

[0461] Se recogieron espectros infrarrojos (IR) utilizando un espectrómetro Thermo Scientific Nicolet iS50 equipado con un accesorio de muestreo ATR de diamante.

[0462] Los datos de difracción de rayos X se adquirieron en un difractómetro Bruker equipado con radiación Cu K_α (λ=1,5478 Å) y un detector CCD. La estructura se resolvió y refinó utilizando los programas SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122).

Abreviaturas:

[0463] Salvo que se indique lo contrario, o cuando el contexto dicte otra cosa, se entenderá que las siguientes abreviaturas tienen el significado que se indica a continuación:

Abreviatura	**Significado**
RMN	Resonancia magnética nuclear
ESI–MS	Espectrometría de masas por electronebulización
LC/MS	Cromatografía líquida–espectrometría de masas
UPLC	Cromatografía líquida de ultrarrendimiento
HPLC/MS/MS	Cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas en tándem
IS	Estándar interno
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
MDAP	Autopurificación dirigida a masa
ESI	Ionización por electronebulización
LED	Diodo emisor de luz
g	Gramos

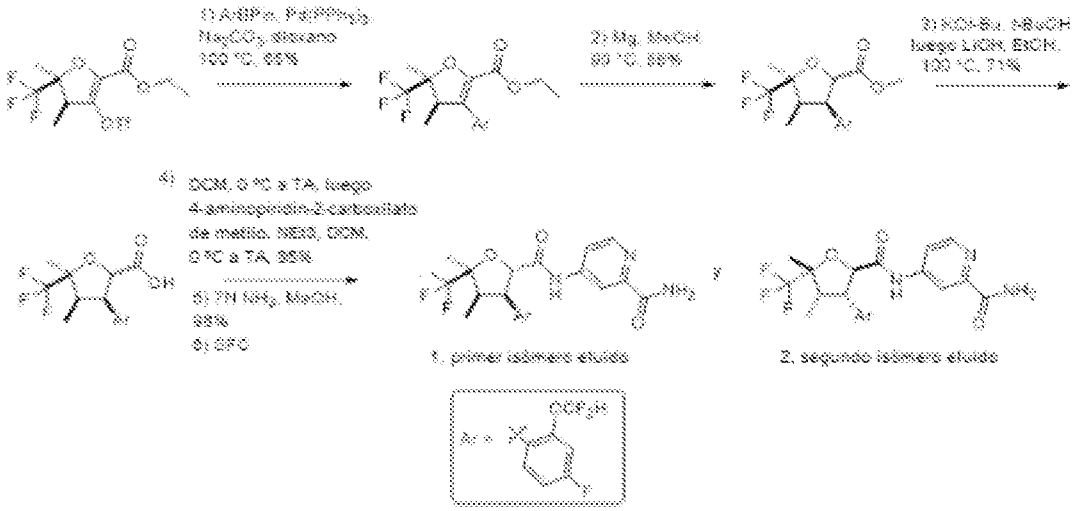
mg	Miligramos
L	Litro(s)
mL	Mililitros
µL	Microlitros
nL	Nanolitros
mmol	Milimoles
hr, h	Horas
min	Minutos
ms	Milisegundo
mm	Milímetros
µm	Micrómetros
nm	Nanómetros
MHz	Megahertz
Hz	Hertz
N	Normal (concentración)
M	Molar (concentración)
mM	Milimolar (concentración)
µM	Micromolar (concentración)
ppm	Partes por millón
% p/v	Concentración de peso en volumen
ArBPin	2–[2–(difluorometoxi)–4–fluoro–fenil]–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano
t–BuOH	alcohol *ter*–butílico
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	Diclorometano
DCE	Dicloroetano
DIEA, DIPEA	N, N–Diisopropiletilamina
DMA	N,N–Dimetilacetamida
DMF	N,N–Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRG	Ganglios de la raíz dorsal
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etilo
HATU	Hexafluorofosfato de 1–[Bis(dimetilamino)metilen]–1H–1,2,3–triazolo[4,5–b]pirdinio 3–óxido
EDCI	1–Etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida

T3P	Anhídrido propilfosfónico, es decir, 2,4,6–trióxido de 2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosfinano
TCFH	Hexafluorofosfato de N,N,N',N'–Tetrametilcloroformamidinio
MeOH	Metanol
MTBE	Metil *ter*–butil éter
NMP	N–Metilpirrolidona
THF	Tetrahidrofurano
TEA	Trietilamina
RB	Base redonda (matraz)
TA	Temperatura ambiente
aprox.	Aproximadamente
E–VIPR	Lector de sondas iónicas de voltaje de estimulación eléctrica
HEK	Riñón embrionario humano
KIR2.1	canal del ion potasio rectificador hacia adentro 2.1
DMEM	Medio Eagle modificado con Dulbecco
FBS	Suero bovino fetal
NEAA	Aminoácidos no esenciales
HEPES	Ácido 2–[4–(2–hidroxietil)piperazin–1–il]etanosulfónico
$DiSBAC_6(3)$	trimetina oxonol de ácido bis–(1,3–dihexil–tiobarbitúrico)
CC2–DMPE	Clorocoumarin–2–dimiristoil fosfatidiletanolamina
VABSC–1	Compuesto de supresión de antecedentes de ensayo de voltaje
HS	Suero humano
BSA	Albúmina de suero bovino

Ejemplo 1

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (1) y *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (2)

[0464]



Etapa 1:

[0465] Una mezcla de *rac*-(2*S*,3*R*)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (3.0 g, 7,77 mmol), 2-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano ("ArBPin", 2.33 g, 8,09 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (380 mg, 0,33 mmol) y carbonato sódico (16 mL de 2 M, 32,00 mmol) en dioxano (60 mL) se calentó a 100 °C durante 1 hora. La solución se diluyó en EtOAc y agua, se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (220 g de SiO_2, 0 a 30% de EtOAc en éter de petróleo) dio *rac*-(2*S*,3*R*)-4-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (2,0 g, 65%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 399.0 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

[0466] Las limaduras de magnesio (3,5 g, 144,0 mmol) se molieron en un mortero y se añadieron a una solución de *rac*-(2*S*,3*R*)-4-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (2,0 g, 5,02 mmol) en MeOH (60 mL). El matraz se purgó con nitrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que finalizó la exotermia observada (30 min). A continuación, la reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas antes de enfriarse a 0 °C, enfriarse y acidificarse añadiendo cuidadosamente HCl 2 M. La mezcla se concentró *in vacuo* y se extrajo con DCM (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (1,7 g, 88%) como mezcla de epímeros en la posición adyacente al éster (asignaciones estereoquímicas provisionales). ESI-MS *m/z* calc. 386.09528, encontrada 387.0 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

[0467] A una solución de *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (3,2 g, 8,28 mmol) en t-BuOH (80 mL) se añadió KOt-Bu (4,25 g, 37,87 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se apagó añadiendo una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo.* El residuo se disolvió en EtOH (20 mL) y LiOH (15 mL de 2 M, 30,00 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 hora. La reacción se apagó añadiendo una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash (80 g de SiO_2, 0 a 100% de EtOAc en heptanos) dio ácido *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (2,2 g, 71%) como mezcla de epímeros en la posición adyacente al éster (asignaciones estereoquímicas provisionales). ESI-MS *m/z* calc. 372.07962, encontrada 371.2 $(M-1)^-$.

Etapa 4:

[0468] A una solución de ácido *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (650 mg, 1,75 mmol) en DCM (24 mL) agitando a 0 °C se añadió DMF (50 µL, 0,65 mmol) y cloruro de oxalilo (400 µL, 4,59 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró *in vacuo.* El residuo se volvió a secar en un aparato de alto vacío durante 5 minutos para dar una espuma

blanca, que se disolvió en DCM (24 mL) y se añadió gota a gota a una solución de 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (305 mg, 2,01 mmol) y NEt_3 (800 µL, 5,74 mmol) en DCM (9 mL) con agitación a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 4 horas, se apagó añadiendo MeOH (2 mL) y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía flash (12 g de SiO_2, 0 a 70% de EtOAc en heptano, cargado en DCM) dio *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (840 mg, 95%), como una mezcla 8515 de epímeros en la posición adyacente a la amida (asignaciones estereoquímicas provisionales). ESI-MS *m/z* calc. 506.12766, encontrada 507.9 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

[0469] Una solución de *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (740 mg, 1.46 mmol) en amoníaco metanólico (15 mL de 7 M, 105,0 mmol) se agitó en un recipiente sellado a 100 °C durante 16 horas. La solución se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (700 mg, 98%) como una mezcla de epímeros en la posición adyacente a la amida (asignaciones estereoquímicas provisionales). ESI-MS m/z calc. 491.12796, encontrada 491.7 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

[0470] La purificación de *rac*-(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (400 mg, 0,81mmol) por SFC quiral usando una columna Chiralpak IC, tamaño de partícula Sum, 25 cm × 20 mm de Daicel dio:

Primer Isómero de Elución (rt = 3,40 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**1,** 150 mg, 74%) (asignaciones estereoquímicas provisionales). ^{1}H NMR (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, encontrada 492.2 $(M+1)^+$; 490.3 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución (rt = 4,28 min): El segundo isómero de elución se purificó aún más por HPLC preparativa de fase inversa (eluyente básico) para dar *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**2,** 100 mg, 50%) (asignaciones estereoquímicas provisionales). ^{1}H NMR (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, encontrada 492.1 $(M+1)^+$.

[0471] El siguiente compuesto se hizo usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1, pero no se llevó a cabo la etapa 6 de separación SFC al final de la síntesis, y el compuesto se aisló como un racemato:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
28	*rac*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamida	ESI-MS *m/z* calc. 491,12796, experimental 492,0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3,12 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-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

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			(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.

[0472] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1, pero usando metilamina a 40 °C en la etapa 5. Las condiciones utilizadas para la etapa 3 de epimerización/hidrólisis siguieron las condiciones descritas en la etapa 5 del Ejemplo 11. La purificación en la etapa 6 se realizó por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak AS-H, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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–carboxamida (primer pico de elución por SFC en columna Chiralpak AS–H, rt = 2,00 min)	ESI–MS *m/z* calc. 505,14362, experimental 506,5 (M+1)⁺; 504,5 (M–1)⁻; tiempo de retención: 3,28 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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 (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.

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
30	*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]–N–metil–piridin–2–carboxamida (segundo pico de elución por SFC en columna Chiralpak AS–H, *rt* = 3,23 min)	ESI–MS *m/z* calc. 505,14362, experimental 506,5 (M+1)$^+$; 504,5 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,28 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–d) δ 8,61 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (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.

[0473] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó 5-amino-2-fluorobenzamida como compañero de acoplamiento en la etapa 4, y se omitió la etapa 5. Las condiciones utilizadas para la etapa 3 de epimerización/hidrólisis siguieron las condiciones descritas en la etapa 5 del Ejemplo 11. La purificación en la etapa 6 se realizó por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak AS-H, tamaño de partícula Sum, 25 cm × 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
31	*rel*–(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)–N–(3–carbamoil–4–fluoro–fenil)–3–[2–(difluorometoxi)–4–fluoro–fenil]–4,5–dimetil–5–	ESI–MS *m/z* calc. 508,1233, experimental 507,1 (M–1)$^-$; tiempo de	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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,

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida (primer pico de elución por SFC en columna Chiralpak AS–H, rt = 1,79 min)	retención: 3,22 minutos	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–fluoro–fenil]–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida (segundo pico de elución por SFC en columna Chiralpak AS–H, rt = 3,07 min)	ESI–MS *m/z* calc. 508,1233, experimental 507,1 $(M–1)^-$; tiempo de retención: 3,22 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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,

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			3H), 0,83 – 0,76 (m, 3H) ppm.

[0474] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1, pero usando 1,2-dibromoetano catalítico para activar el magnesio en la etapa 2 y sin la separación del racemato por SFC quiral en la etapa 6:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
33	*rac*–(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 473,1374, experimental 474,0 (M+1)⁺; tiempo de retención: 3,19 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 473,1374, experimental 474,1 (M+1)⁺; tiempo de retención: 3,15 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			(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)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}piridin–2–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 473,1374, experimental 474,0 (M+1)+; tiempo de retención: 3,22 minutos	^{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.

[0475] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1, pero usando 1,2-dibromoetano catalítico para activar el magnesio en la etapa 2, y sin la adición de LiOH/EtOH en la etapa 3. La purificación en la etapa 6 se realizó por SFC utilizando una columna DEAP, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 21,2 mm de Princeton Chromatography Inc. en un instrumento SFC 100 de Waters Corp., seguida de SFC quiral utilizando una columna Chiralpak AS-H, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments. El compuesto **3a** se purificó aún más por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak OD-H, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments. Los compuestos **38** y **39** se separaron por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 21,2 mm de Regis Technologies:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
3a	*rel*–(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–carboxamida (primer isómero de elución por SFC en columna Chiralpak AS–H, rt = 1,77 min)	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,6 (M+1)$^+$; 454,7 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,16 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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, 8,4 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)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Chiralpak AS–H, rt = 2,79 min)	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,6 (M+1)$^+$; 454,7 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,16 minutos	
36	*rel*–(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)–4–[[3–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,6 (M+1)$^+$; 454,6 (M–1)$^-$;	^{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,

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (primer isómero de elución por SFC en columna Chiralpak AS–H, rt = 2,94 min)	tiempo de retención: 3,06 minutos	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)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Chiralpak AS–H, rt = 3,66 min)	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,6 (M+1)$^+$; 454,6 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,06 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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), 6,58 (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)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,6 (M+1)$^+$; 454,7 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,13 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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,

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	(primer isómero de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 3,29 min)		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)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 4,09 min)	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,6 (M+1)$^+$; 454,6 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,13 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,6 (M+1)$^+$; 454,6 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,09 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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,

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	(primer isómero de elución por SFC en columna Chiralpak AS–H, rt = 1,87 min)		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*S*,3*R*,4*R*,5*R*)–4–[[3–(4–fluoro–2–metoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Chiralpak AS–H, rt = 2,96 min)	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,6 (M+1)$^+$; 454,7 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,09 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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.

[0476] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1, pero usando 1,2-dibromoetano catalítico para activar el magnesio en la etapa 2, y sin la adición de LiOH/EtOH en la etapa 3. La purificación en la etapa 6 se realizó por SFC utilizando una columna Lux Cellulose-2, tamaño de partícula 5µm, 25 cm × 10 mm de Phenomenex en un instrumento SFC 100 de Waters Corp. en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
42	*rel*–(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–carboxamida (primer isómero de elución por SFC en columna Lux Cellulose–2, rt = 4,18 min)	ESI–MS *m/z* calc. 505,14362, experimental 506,1 (M+1)$^+$; 504,1 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,37 minutos	^{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)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Lux Cellulose–2, rt = 4,18 min)	ESI–MS *m/z* calc. 505,14362, experimental 506,1 (M+1)$^+$; 504,1 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,37 minutos	^{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.

[0477] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1, pero sin la adición

de LiOH/EtOH en la etapa 3. La etapa de acoplamiento amida 4 se llevó a cabo utilizando T3P como agente activador en lugar de cloruro de oxalilo. La purificación en la etapa 6 se realizó por SFC utilizando una columna Lux i-Cellulose-5, tamaño de partícula 5µm, 25 cm × 10 mm de Phenomenex en un instrumento SFC 100 de Waters Corp. en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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–carboxamida (primer isómero de elución por SFC en columna Lux i–Cellulose–5, rt = 2,65 min)	ESI–MS *m/z* calc. 505,14362, experimental 506,2 (M+1)⁺; 504,2 (M–1)⁻; tiempo de retención: 3,16 minutos	^{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–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Lux i–Cellulose–5, rt = 3,16 min)	ESI–MS *m/z* calc. 505,14362, experimental 506,1 (M+1)⁺; 504,2 (M–1)⁻; tiempo de retención: 3,16 minutos	^{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,

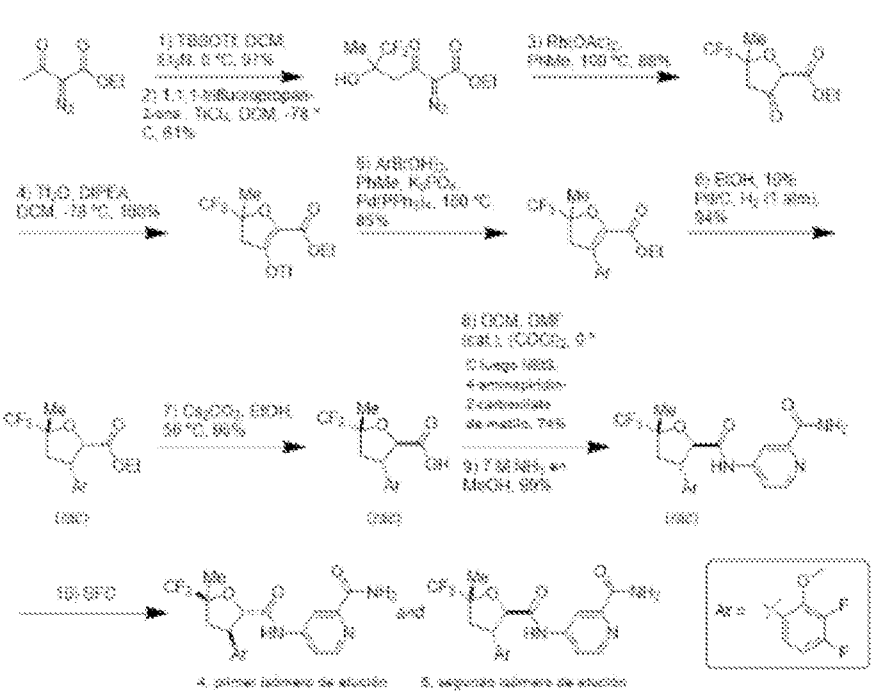
[0478] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que en la Etapa 5 se usó metilamina en lugar de amoníaco. En la etapa 6, la purificación se realizó por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak AS-H, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
12	*rel*-(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]-N-metil-piridin-2-carboxamida (primer isómero de elución por SFC)	ESI-MS m/z experimental 524,5 (M+1)+; tiempo de retención: 3,33 minutos	^{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, 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-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridin-2-carboxamida	ESI-MS m/z experimental 524,5 (M+1)+; tiempo de retención: 3,33 minutos	^{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,

Ejemplo 2

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(4)** y *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(5)**

[0479]



Etapa 1:

[0480] A una solución de 2-diazo-3-oxo-butanoato de etilo (5,0 g, 31,4 mmol) en DCM (50 mL) agitando a 0 °C se añadió trietilamina (8,05 g, 11,2 mL, 78,8 mmol). Se añadió lentamente TBSOTf (9,24 g, 8,2 mL, 34,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se lavó con solución de $NaHCO_3$ al 30% (200 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (500 mL) y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se evaporó para dar 3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-but-3-enoato de etilo (8,22 g, 97%) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2:

[0481] Se agitó a -78 °C una solución de 1,1,1-trifluoropropan-2-ona (33,8 g, 27 mL, 301,2 mmol) en DCM (150 mL) y se añadió gota a gota $TiCl_4$ (56,8 g, 33 mL, 299,2 mmol). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 10 min antes de añadir gota a gota una solución de 3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-but-3-enoato de etilo (64 g, 236,7 mmol) en DCM (150 mL). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 1 hora, después se añadió una solución saturada de NaHCOs y la mezcla se diluyó con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 30% EtOAc en hexano) para dar 2-diazo-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-metil-3-oxo-hexanoato de etilo (39 g, 61%) como líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0482] Se introdujo acetato de rodio (II) (643 mg, 1,45 mmol) en un matraz de dos bocas secado al horno. Se añadió tolueno (970 mL) y la solución se agitó a 100 °C durante 10 min. La solución se sacó brevemente del baño de aceite mientras se añadía gota a gota una solución de 2-diazo-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-metil-3-oxo-hexanoato de etilo (39 g, 145,4 mmol) en tolueno (200 mL), y la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró con papel de filtro y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar 5-metil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (30,89 g, 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0483] Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (6,0 mL, 35,7 mmol) a una solución de 5-metil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (6.5 g, 27,1 mmol) y DIPEA (14 mL, 80,4 mmol) en DCM (150 mL) a -78 °C y la reacción se agitó durante 2,5 horas antes de añadir NH_4Cl acuoso saturado (75 mL). La mezcla se calentó a

temperatura ambiente, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (10,1 g, 100%) que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Etapa 5:

[0484] A una solución agitada de ácido (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)borónico (2,0 g, 10,6 mmol) y 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (3 g, 7,90 mmol) en tolueno (80 mL) se añadió K_3PO_4 (13 mL de 2 M aq., 26,0 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 20 minutos antes de añadir $Pd(PPh_3)_4$ (466 mg, 0,40 mmol) y después se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se filtró con celita, el filtrado se diluyó con agua (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 × 2 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-2% EtOAc en hexano) para dar 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (2,5 g, 85%) como líquido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, encontrada 367.2 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

[0485] Se añadió EtOH (200 mL) a 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (5,51 g, 15,0 mmol) y Pd/C (carga de 10 % en peso, 2,2 g, 2,067 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó bajo un globo de H_2 durante 96 horas. El catalizador se eliminó por filtración, los sólidos se lavaron con EtOH (50 mL) y el filtrado se concentró *in vacuo*. Se añadió otra porción de Pd/C (carga de 10 % en peso, 2,2 g, 2,07 mmol) al residuo seguido de EtOH (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H_2 a temperatura ambiente durante 24 horas. El catalizador se eliminó por filtración, los sólidos se lavaron con EtOH (50 mL) y el filtrado se concentró *in vacuo*. Se añadió otra porción de Pd/C (carga de 10 % en peso, 2,2 g, 2,07 mmol) al residuo seguido de EtOH (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H_2 a temperatura ambiente durante 4 días. El catalizador se eliminó por filtración, los sólidos se lavaron con EtOH (50 mL) y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (5,19 g, 94%) como sólido blanco y como diastereómero único. ^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-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 NMR (471 MHz, Chloroform-d) δ -80.15, -136.84 (d, J = 19.4 Hz), -154.77 (d, J = 19.6 Hz) ppm.

Etapa 7:

[0486] El *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (5,19 g, 14,09 mmol) se disolvió en etanol (100 mL). Se añadió carbonato de cesio (7,1 g, 21,8 mmol) y la suspensión se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se repartió entre HCl 1M y MTBE. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (5,11 g, 96%) como aceite incoloro, como diastereómero único. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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 NMR (471 MHz, Cloroformo-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, encontrada 339.5 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

[0487] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (1,5 g, 4,41 mmol) en DCM (30 mL) enfriado a -10 °C se añadió DMF (5 µL, 0,065 mmol) seguido de cloruro de oxalilo (620 µL, 7,11 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas, dejando que se calentara a temperatura ambiente antes de añadir más cloruro de oxalilo (300 µl, 3,55 mmol). La reacción se agitó durante una hora más antes de concentrarla *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM (30 mL) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron secuencialmente TEA (600 µl, 4,31 mmol) y 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (663,7 mg, 4,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos antes de enfriarse con MeOH y concentrarse *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (40 g de SiO_2, 0 a 60% de acetato de etilo en heptano, cargado en DCM) dio *rac*-(2R,3S,SR)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (827,6 mg, 74%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 474.7 $(M+1)^+$ y 473.2 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

[0488] Se disolvió *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (1,9 g, 4,01 mmol) en amoniaco metanólico (20 mL de 7 M, 140,0 mmol) y

se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió amoniaco metanólico adicional (5 mL de 7 M, 35,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 horas antes de concentrarse *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (1,94 g, 99%). ^{1}H NMR (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, encontrada 460.2 $(M+1)^+$ y 458.3 $(M-1)^-$.

Etapa 10:

[0489] *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-Difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (1,9 g, 3.89 mmol) se separó por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 21,2 mm de Regis Technologies para dar dos isómeros simples de configuración absoluta desconocida:

Primer Isómero de Elución (rt = 5,05 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(4,** 724 mg, 38%); ESI-MS *m/z* calc. 459.12173, encontrada 460.2 $(M+1)^+$ y 458.3 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (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.
Segundo Isómero de Elución (rt = 7,36 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (5, 749 mg, 39%); ESI-MS *m/z* calc. 459.12173, encontrada 460.2 $(M+1)^+$ y 458.3 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (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.

[0490] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 2, excepto que se usó 5-amino-2-fluorobenzamida como compañero de acoplamiento en la etapa 8, y se omitió la etapa 9:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
46	*rel*-(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-carboxamida (primer isómero de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 0,90 min)	ESI-MS *m/z* calc. 476,11707, experimental 477,1 $(M+1)^+$; 475,3 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 3,09 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-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 =

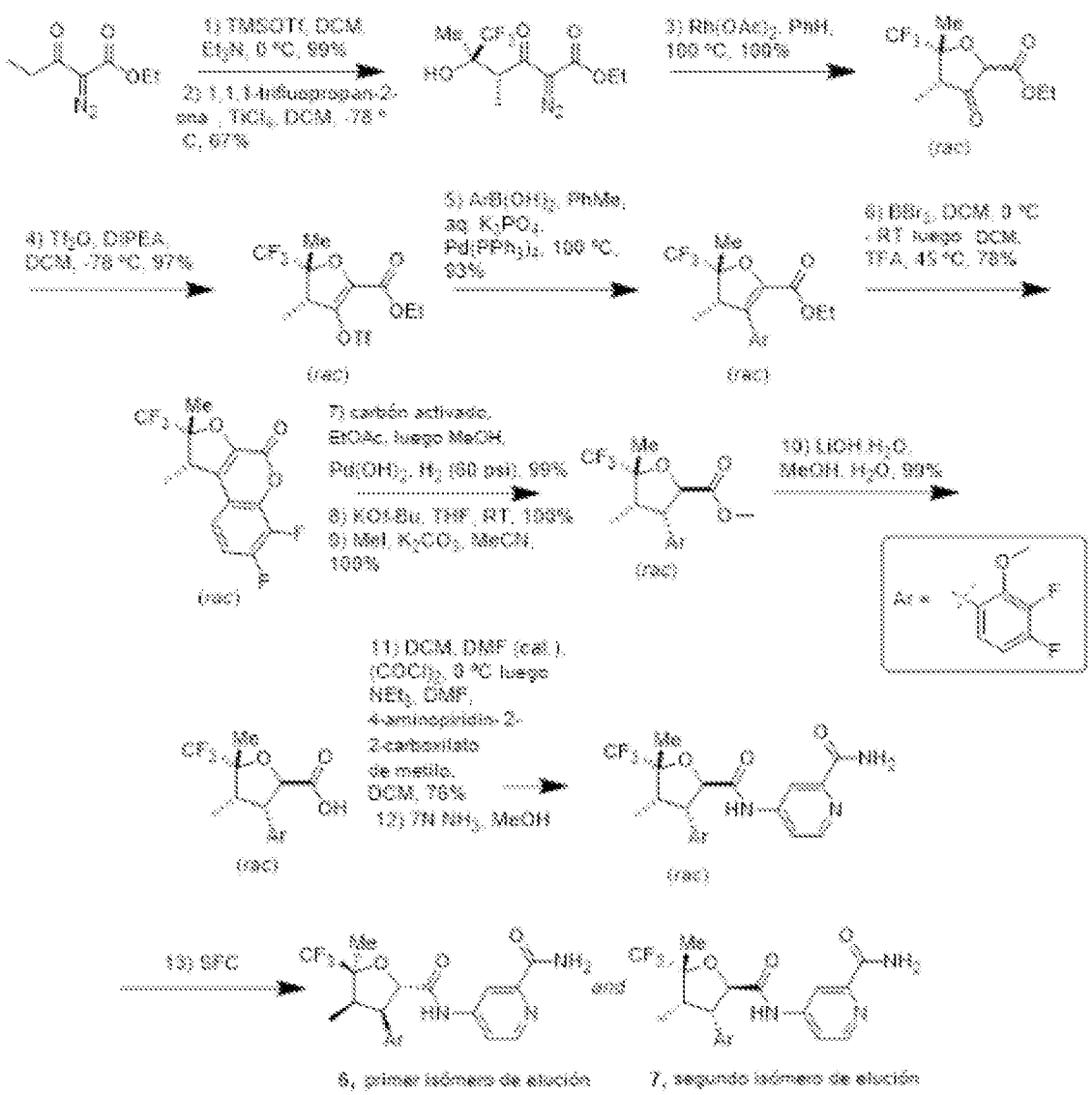
(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			12,5 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 1H), 1,64 (s, 3H) ppm.
47	*rel*–(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–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 1,35 min)	ESI–MS *m/z* calc. 476,11707, experimental 477,1 (M+1)$^+$; 475,3 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,09 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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.

Ejemplo 3

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(6)** y (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(7)**

[0491]



Etapa 1:

[0492] Se añadió NEt_3 (7,7 mL, 55,2 mmol) a una solución de 2-diazo-3-oxo-pentanoato de etilo (6,69 g, 39,3 mmol) en DCM (80 mL) con agitación a 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (8,5 mL, 47,0 mmol) gota a gota durante 5 min y la mezcla se agitó otros 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con pentano (100 mL), se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso diluido (100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo* para dar (Z)-2-diazo-3-trimetilsiloxi-pent-3-enoato de etilo (9,4 g, 99%) en forma de aceite rojo. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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:

[0493] A una solución de 1,1,1-trifluoropropan-2-ona (8 mL, 89,4 mmol) en DCM (80 mL) agitando a -78 °C se añadió $TiCl_4$ (70 mL de 1 M en DCM, 70,00 mmol) *por* cánula. A la solución resultante se añadió gota a gota durante 15 minutos una solución de (Z)-2-diazo-3-trimetilsililoxi-pent-3-enoato de etilo (36,1 g de 31,3 % p/p, 46,6 mmol) en 40 mL de DCM. Tras 100 minutos, la reacción se apagó cuidadosamente con agua, dejando que la temperatura aumentara lentamente, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (330 g de SiO_2, 0 a 20% de EtOAc en heptano) dio 2-diazo-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoato de etilo (8,82 g, 67%), que se almacenó como solución en tolueno. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 283.1 $(M+1)^+$; 281.0 $(M-1)^-$.

Etapa 3:

[0494] Una solución de tetraacetato de rodio (245 mg, 0,55 mmol) en benceno (32 mL) se calentó a reflujo durante 10 min antes de añadir lentamente una solución de 2-diazo-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoato de etilo (10 g, 35,4 mmol) en benceno (13 mL) a *través* de un embudo de adición mientras se mantenía a reflujo durante 60 min. A continuación, la mezcla se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (9,0 g, 100%) como residuo de color verde que contenía catalizador residual, y como mezcla de epímeros en la posición próxima al éster. Este material se utilizó sin más purificación. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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:

[0495] A una solución agitada de *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (48 g, 188,83 mmol) en DCM (400 mL) agitando a -78 °C se añadió DIPEA (29,680 g, 40 mL, 229,64 mmol). Se añadió a la mezcla de reacción una solución de trifluorometilsulfonato de trifluorometanosulfonilo (53,440 g, 32 mL, 189,41 mmol) en DCM (200 mL) a la misma temperatura durante 1h. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C antes de enfriarla con 100 mL de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con DCM (160 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo* para dar *rac*-(4*R*,5*R*)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (71 g, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[**0496]** Se agitó una solución de *rac*-(4*R*,5*R*)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (26 g, 67,311 mmol) en tolueno (130 .00 mL) se añadió ácido (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)borónico (14 g, 74,5 mmol) seguido de K_3PO_4 (100 mL de 2 M, 200,00 mmol) bajo atmósfera de argón. La reacción se desgasificó antes de añadir tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4 g, 3,46 mmol). Tras una nueva desgasificación, la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó en agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0 a 10% EtOAc en heptano) dio 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (24.4 g, 93%) como mezcla diastereomérica 6:1, y se cree que el isómero principal es *rac*-(4*R*,5*R*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo. Isómero principal: ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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. Minor isomer ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, encontrada 381.02 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

[0497] A una solución enfriada con hielo de 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (110 g, 243,0 mmol) en DCM (360 mL) se añadió gota a gota BBr_3 (370 mL de 1 M, 370,0 mmol). Una vez completada, la mezcla se apagó añadiendo agua y solución acuosa de bicarbonato sódico, la capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo.* El residuo se disolvió en DCM (430 mL) a temperatura ambiente y se añadió TFA (40 mL, 519,2 mmol), después se calentó la reacción a 45 °C. Una vez completada, la mezcla se apagó añadiendo solución acuosa de bicarbonato sódico y la capa acuosa se extrajo con DCM, se secó ($_{MgSO4}$) y se concentró *in vacuo* para dar el producto deseado en una mezcla 5:1 de diastereómeros. La recristalización se llevó a cabo solubilizando el crudo en la menor cantidad posible de DCM y añadiendo una capa de heptano sobre esta solución (difusión líquido-líquido). Después de aproximadamente 1 hora, 56,5 g (r.d. 97:3 syn:anti) de la primera y segunda cristalización, y otros 4,6 g (r.d. 96:4 syn:anti) de la tercera cristalización. Los lotes primero a tercero se combinaron para dar 6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-ona (61 g, 78%), creyéndose que el isómero principal era *rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-ona. ESI-MS *m/z* calc. 320.04718, encontrada 321.5 $(M+1)^+$; 319.6 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

[0498] *rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-Difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-ona (30 g, 93,69 mmol) se disolvió en EtOAc (400 mL) y se agitó con carbón activado (6 g, 499,6 mmol) (0,2 g/g de sustrato) a temperatura ambiente durante 4 horas y 30 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar un sólido blanco. El sólido blanco se suspendió en MeOH (600 mL) y se añadió a una suspensión de $Pd(OH)_2$ (13,62 g de 20% p/p, 19,40 mmol) en MeOH (150 mL) en una botella Parr de 2,25 L. La mezcla resultante se agitó en el hidrogenador Parr a una presión de hidrógeno de 60 psi durante toda la noche. La suspensión se filtró a través de celita bajo atmósfera de nitrógeno, se lavó con MeOH y después con EtOAc, y el filtrado resultante se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-

carboxilato de metilo (32,75 g, 99%). ^{1}H NMR (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, encontrada 353.3 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

[0499] Una solución de *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (60,8 g, 171.6 mmol) en THF (620 mL) se enfrió a 1 °C, y se añadió *terc-butóxido pot*ásico (65,0472 g, 579,7 mmol) durante 10 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante otros 5 min y, a continuación, se calentó ligeramente. Cuando la temperatura alcanzó los 13 °C, la reacción se enfrió de nuevo con un baño de hielo antes de añadir HCl 2 M (365 mL, a pH 1), manteniendo la temperatura interna por debajo de 15 °C. Se añadió agua (300 mL), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (110 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (58,22 g, 100%). ^{1}H NMR (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, encontrada 339.0 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

[0500] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (58,39 g, 171,6 mmol) en acetonitrilo (300 mL) se añadió K_2CO_3 (82,6 g, 597,7 mmol) y MeI (37 mL, 594,3 mmol). La reacción se calentó a 80 °C (internamente la temperatura alcanzó 61 °C) durante 5 horas antes de enfriarla a temperatura ambiente y diluirla con DCM (350 mL). La mezcla se filtró, lavando la torta de filtración con más DCM (350 mL) y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (64,7 g, 100%) como un aceite naranja que contenía algo de K_2CO_3 residual. Este material se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0501] Se disolvió *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (63,2 g, 171,6 mmol) en MeOH (500 mL) y agua (300 mL). Se añadió $LiOHH_2O$ (14,8882 g, 354,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El MeOH se eliminó *in vacuo* y la mezcla se diluyó en MTBE (320 mL). Se añadió HCl 2 M (440 mL) hasta alcanzar pH 1, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con MTBE (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (60,3 g, 99%) como aceite naranja. ^{1}H NMR (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, encontrada 353.1 $(M-1)^-$.

Etapa 11:

[0502] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (158,6 g, 447 .7 mmol) y DMF (135 µL, 1,74 mmol) en DCM (1,5 L) agitando a 0 °C bajo nitrógeno se añadió cloruro de oxalilo (79 mL, 905,6 mmol) *mediante* embudo de goteo, durante 30 min. A mitad de la adición se retiró el baño de hielo y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante el resto de la adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más antes de evaporarse *in vacuo.* El residuo se disolvió en DCM (700 mL) y se añadió mediante embudo cuentagotas a una solución de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (81,5 g, 535,7 mmol), DMF (135 µL, 1,744 mmol) y Et_3N (95 mL, 681,6 mmol) en DCM (780 mL) agitando a -10 °C. La velocidad de adición se controló para mantener la temperatura interna por debajo de 5 °C (~15 min). Tras la adición, la mezcla se diluyó en agua (600 mL), se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (100 mL). Se formó un sólido en la interfase entre las capas que se recogió por filtración para proporcionar el producto deseado filtrado (43,2 g). El filtrado se lavó de nuevo con agua (600 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo.* El residuo se suspendió en MeOH (360 mL) y se agitó rápidamente durante 20 min. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con MeOH y se secó al vacío durante 30 minutos. Este material se combinó con el producto obtenido anteriormente para dar *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (166,2 g, 76%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (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, encontrada 489.6 $(M+1)^+$; 487.6 $(M-1)^-$.

Etapa 12:

[0503] Se añadió amoníaco metanólico (3 L de 7 M, 21,00 mol) a *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (166 g, 339,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (173 g) como sólido blanquecino, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 473.1374, encontrada 474.6 $(M+1)^+$; 472.6 $(M-1)^-$.

Etapa 13:

[0504] *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (670 mg, 1,415 mmol) se purificó por SFC quiral (usando una columna (R'R) Whelk O-1, tamaño de partícula de 3-5 µm, 5 .0 cm x 3,0 mm de Regis Technologies con disolvente A:CO_2 líquido [58-60 bar/40 °C; disolvente B: metanol grado HPLC con 20 mM NH_3 en un instrumento UPC2-SFC de Waters Corp.) para dar:

Primer Isómero de Elución: (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (6, 198 mg): ^{1}H NMR (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, encontrada 474.6 $(M+1)^+$; 472.7 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución: (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (7, 195 mg): ^{1}H NMR (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, encontrada 474.6 $(M+1)^+$; 472.8 $(M-1)^-$.

[0505] La estereoquímica absoluta de **6** y **7** se determinó mediante cristalografía de rayos X de cristal único de **7.**

Compuesto 7 - Forma Sólida A

[0506] La cristalización del Compuesto **7** en metanol a 60 °C produjo una forma cristalina del Compuesto **7,** que se denomina en el presente documento Forma A. La Forma A se caracterizó mediante análisis XRPD, TGA y DSC.

[0507] El patrón XRPD de la Forma A se representa en la Figura 1, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Ángulo (° 2θ ± 0,2)	Intensidad relativa (%)
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

[0508] El termograma TGA de la Forma A se representa en la Figura 2 y muestra una pérdida de peso insignificante desde la temperatura ambiente hasta la degradación térmica.

[0509] El termograma DSC de la Forma A se representa en la Figura 3 y muestra un inicio de fusión de 186 °C con un pico a 187 °C.

Compuesto 7 - Forma Sólida B

[0510] El compuesto **7** se disolvió en acetato de etilo (6 volúmenes) a 68 °C. La mezcla se enfrió a 50 °C durante 1 hora

y se añadió *n-heptano*(6 volúmenes) durante 5 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 20 °C durante otras 5 horas y se mantuvo toda la noche. El material sólido resultante se filtró, se lavó con heptano (3 volúmenes) y se secó para producir una forma cristalina del Compuesto 7, que en el presente documento se denomina Forma B. La Forma B se caracterizó por XRPD, NMR en estado sólido (^{13}C y ^{19}F), TGA, DSC, IR y análisis de rayos X de monocristal.

[0511] El patrón XRPD de la Forma B se representa en la Figura 4, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Ángulo (° 2θ ± 0,2)	Intensidad relativa (%)
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

[0512] El espectro de ^{13}C NMR en estado sólido de la Forma B se representa en la Figura 5, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad relativa (%)
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

[0513] El espectro de ^{19}F NMR en estado sólido de la Forma B se representa en la Figura 6, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad relativa
-137,1	12,5
-152,8	5,8

[0514] El termograma TGA de la Forma B se representa en la Figura 7 y muestra una pérdida de peso insignificante desde la temperatura ambiente hasta la degradación térmica.

[0515] El termograma DSC de la Forma B se representa en la Figura 8 y muestra un inicio de fusión a 182 °C con un pico a 183 °C.

[0516] El espectro IR de la Forma B se representa en la Figura 9 e incluye picos a 3501, 3356, 1684, 1565, 1505, y 1122

cm^{-1}.

[0517] Se cultivaron cristales que tenían la Forma B para el análisis de rayos X de monocristal disolviendo 1 mg de material del Compuesto 7 en 500 µL de etanol, que se dejó evaporar lentamente durante varios días. El gráfico del elipsoide térmico, con una probabilidad del 50%, se representa en la Figura 10, y los parámetros de la celda unitaria se indican en la tabla siguiente:

Sistema cristalino:	Ortorrómbico
Grupo espacial:	$P2_12_12_1$
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
Temperatura	100K

[0518] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al del Ejemplo 3 y se separaron por SFC quiral usando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,2 mm de Regis Technologies:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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–carboxamida (primer isómero de elución por SFC, rt = 3,76 min)	ESI–MS *m/z* experimental 488,35 (M+1)⁺; tiempo de retención: 3,355 minutos	^{1}H 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–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC, rt = 8,22 min)	ESI–MS m/z experimental 488,35 (M+1)⁺; tiempo de retención: 3,355 minutos	^{1}H 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,

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			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.

Compuesto 9 - Forma Sólida A

[0519] Se obtuvo una forma cristalina del Compuesto 9, denominada en el presente documento Forma A, que se caracterizó por análisis de rayos X de monocristal. Los cristales con Forma A se cultivaron para el análisis monocristalino de rayos X disolviendo ~1 mg de material del Compuesto 9 en 350 µL de solución 10/90 de diclorometano/dicloroetano, que luego se difundió en vapor con pentano durante varios días. El gráfico del elipsoide térmico, con una probabilidad del 50%, se representa en la Figura 11, y los parámetros de la celda unitaria se indican en la tabla siguiente:

Sistema cristalino:	Ortorrómbico
Grupo espacial:	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
Temperatura	100K

[0520] El siguiente compuesto se hizo a partir del ácido (*2R*,*3S*,*4S*,*5R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico, que puede obtenerse separando los enantiómeros de la 6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-ona obtenida en la Etapa 6 usando las condiciones de SFC descritas en la Etapa 1 del Ejemplo 23, y usando el material ópticamente puro resultante en las etapas 7 y 8 del Ejemplo 3, por un método similar al descrito en las Etapas 9-12 del Ejemplo 3, usando CD_3I en lugar de MeI en la Etapa 9:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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-carboxamida	ESI-MS m/z experimental 477,6 (M+1)+; tiempo de retención: 3,24 minutos	^{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.

[0521] Los siguientes compuestos se prepararon por métodos similares a los aquí descritos:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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-carboxamida		^{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),

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			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–carboxamida		^{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, 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–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 473,4, experimental 474,2 (M+H)$^+$; tiempo de retención: 8,9 minutos	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–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* =

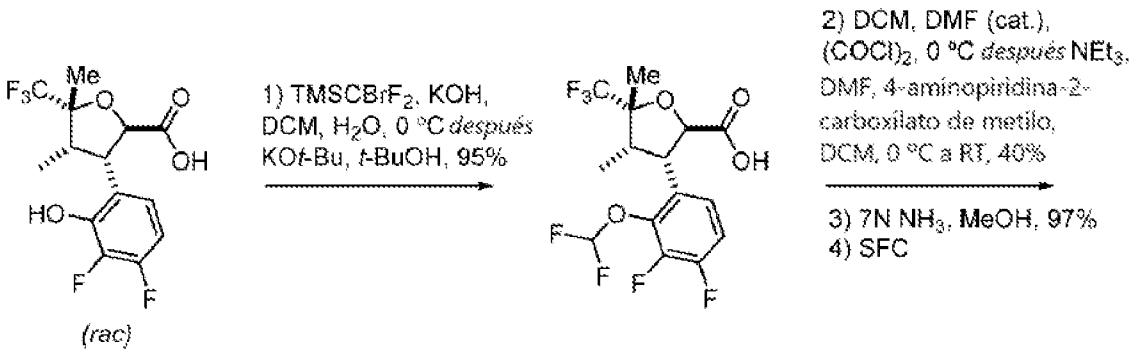
(continuación)

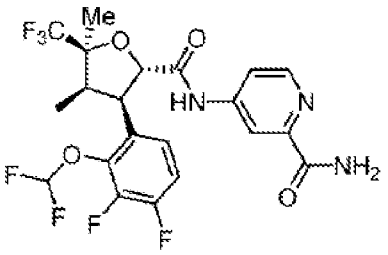
Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			11,3 Hz, 1H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 4

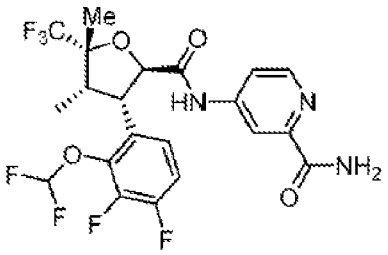
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-1-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**10**) y (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**11**)

[0522]





y



10, primer isómero de elución **11, segundo isómero de elución**

Etapa 1:

[0523] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (9,30 g, 27.33 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 3, Etapa 8) en DCM (50 mL) agitando a 0 °C se añadió una solución de KOH (18,4 g, 328,0 mmol) en H_2O (50 mL) y la solución se agitó vigorosamente. Se añadió [Bromo(difluoro)metil]-trimetil-silano (22,5 g, 110,8 mmol) y se continuó agitando a esta temperatura. Una vez consumido todo el material de partida, la mezcla se acidificó añadiendo HCl 1 N, se extrajo con DCM y se concentró *in vacuo.* El aceite resultante se disolvió en *terc*-butanol (50 mL) a temperatura ambiente y se añadió KOt-Bu (7,5 g, 66,84 mmol). Tras la conversión completa, la mezcla se acidificó con HCl 1 N, se diluyó con DCM, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (10,10 g, 95%) que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2:

[0524] A una solución enfriada con hielo de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (10.10 g, 25,88 mmol) en DCM (100 mL) agitando a 0 °C, se añadieron DMF (400 µL, 5,17 mmol) y cloruro de oxalilo (4,85 mL, 55,60 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 min antes de concentrarla *in vacuo*. Los sólidos se disolvieron en DCM (80 mL) y DMF (400 µL, 5,17 mmol) y la solución se añadió a una solución enfriada con hielo de 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (4,05 g, 26,62 mmol) y $_{NEt3}$ (4,5 mL, 32,29 mmol) en DCM (80 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se apagó añadiendo agua (1 gota) y MeOH (2 mL) y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (4 g de SiO_2, 0 a 100% de EtOAc en éter de petróleo) dio *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (5,4 g, 40%). ESI-MS *m/z* calc. 524.1182, encontrada 523.6 $(M-1)^-$.

Etapa 3:

[0525] El *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (5,50 g, 10,49 mmol) se disolvió en MeOH (300 mL) y amoniaco metanólico (300 mL de 3,37 M, 1,01 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de que la mezcla de reacción se concentrara *in vacuo* para producir *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**115**, 5,18 g, 97%). ^{1}H NMR (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, encontrada 510.5 $(M+1)^+$; 508.6 $(M-1)^-$.

Etapa 4:

[0526] Purificación de *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (82 mg, 0,1562 mmol) por SFC quiral [Sistema: (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,2 mm de Regis Technologies, MeOH, 20 mM NH_3] dio:

Primer Isómero de Elución: (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**10,** 23 mg). ^{1}H NMR (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, encontrada 510.4 $(M+1)^+$; 508.4 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución: (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**11,** 28 mg, 70%). ^{1}H NMR (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, encontrada 510.4 $(M+1)^+$, 508.4 $(M-1)^-$.

[0527] La estereoquímica absoluta de **10** y **11** se determinó mediante cristalografía de rayos X de un solo cristal de **11.**

Compuesto 11 - Forma Sólida A

[0528] El compuesto **11** se suspendió en agua destilada, la suspensión se agitó a 37 °C durante 24 horas, momento en el cual la suspensión se centrifugó por filtración. El sólido resultante se secó a 60 °C durante toda la noche en un horno de vacío para obtener una forma cristalina del Compuesto **11,** que en el presente documento se denomina Forma A. La Forma A se caracterizó mediante análisis XRPD.

[0529] El patrón XRPD de la Forma A se representa en la Figura 12, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Ángulo (° 2θ ± 0,2)	Intensidad relativa (%)
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
20,4	18,5
21,5	15,2
23,7	22,9
24,8	27,3
25,7	12,7
26,1	13,9

Compuesto 11 - Forma Sólida B

[0530] El compuesto **11** se recristalizó a partir de acetonitrilo y se secó durante la noche para producir una forma cristalina del compuesto **11,** a la que se hace referencia en el presente documento como forma B. La forma B se caracterizó mediante XRPD y análisis de rayos X de monocristal.

[0531] El patrón XRPD de la Forma B se representa en la Figura 13, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Ángulo (° 2θ ± 0,2)	Intensidad relativa (%)
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

[0532] Se cultivaron cristales que tenían la Forma A para el análisis de rayos X de monocristal mediante concentración de una solución de tolueno del Compuesto **11.** El gráfico del elipsoide térmico, con una probabilidad del 50%, se representa en la Figura 14, y los parámetros de la celda unitaria se indican en la tabla siguiente:

Sistema cristalino:	Monoclínico
Grupo espacial:	$P2_1$
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
Temperatura	100(2)K

[0533] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 4, excepto que se usó 5-amino-2-fluorobenzamida en lugar de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo en la Etapa 2, y se omitió la Etapa 3. En la etapa 4, la purificación se realizó por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,2 mm de Regis Technologies:

Comp. N.°	**Nombre del compuesto**	**LC/MS**	**RMN (desplazamientos en 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-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamida (primer isómero de elución por SFC)	ESI-MS m/z experimental 527,1 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 3,23 minutos	^{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), 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.

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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-carboxamida (segundo isómero de elución por SFC)	ESI-MS m/z experimental 527,1 (M+1)⁺; tiempo de retención: 3,23 minutos	^{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.

[0534] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 4, excepto que se usó 3-aminobenzamida en lugar de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo en la Etapa 2, y se omitió la Etapa 3. En la etapa 4, la purificación se realizó mediante SFC quiral utilizando una columna Lux Cellulose-2, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 10 mm de Phenomenex, Inc:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
51	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamida	ESI-MS *m/z* calc. 508,1233, experimental 509,1 (M+1)⁺; 507,2 (M-1)⁻; tiempo de retención: 3,19 minutos	^{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,

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	(primer isómero de elución por SFC en columna Lux Cellulose–2, rt = 2,97 min)		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–difluoro–fenil]–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Lux Cellulose–2, rt = 3,51 min)	ESI–MS *m/z* calc. 508,1233, experimental 509,1 $(M+1)^+$; 507,2 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 3,18 minutos	^{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. Amida NH no observada.

[0535] El siguiente compuesto se hizo usando un método similar al descrito en el Ejemplo 4, excepto que el ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico se usó como material de partida para la etapa 2. El ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico se preparó utilizando métodos análogos a los descritos para otros intermedios de esta solicitud. La separación de los racematos en la etapa 4 no se llevó a cabo y el compuesto se aisló como racemato:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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-carboxamida	ESI-MS *m/z* calc. 505,14362, experimental 506,1 $(M+1)^+$; 504,2 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 3,36 minutos	^{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.

[0536] Los siguientes compuestos se hicieron separando **53** por SFC quiral (Ejemplo 4, Etapa 4) usando una columna Chiralpak AS-H, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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-carboxamida (primer isómero de elución por SFC)	ESI-MS *m/z* experimental 506 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3,34 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-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

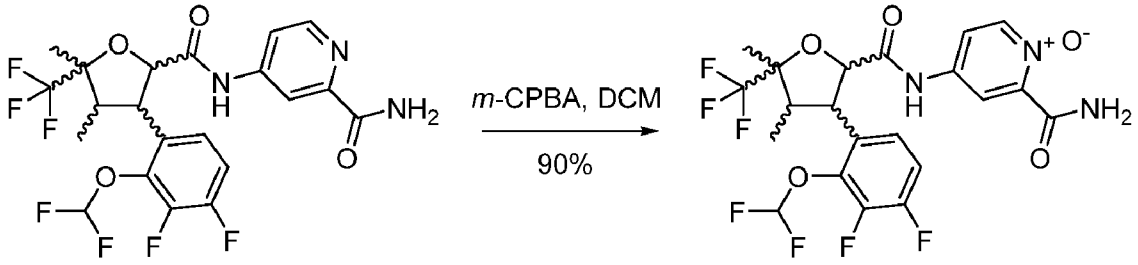
(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			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-carboxamida (segundo isómero de elución por SFC)	ESI-MS *m/z* experimental 507 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3,34 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-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.

Ejemplo 5

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida (**18**)

[0537]



11 **18**

[0538] A una solución de (2*R*,3*S*,4*S*,S*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**11**, 35 mg, 0,06802 mmol) en DCM (1 mL) se añadió *m*-CPBA (50 mg, 0,2028 mmol) en una porción a temperatura ambiente. Tras 16 horas, se añadió otra porción de *m*-CPBA (50 mg, 0,2028 mmol) y la reacción se agitó durante 4 días. La mezcla se concentró *in vacuo* y el sólido restante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 g, 0 a 100% EA en heptano) para obtener (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida (**18**, 33 mg, 90%). ^{1}H NMR (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, encontrada 526.6 $(M+1)^+$; 524.7 $(M-1)^-$.

[0539] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al del Ejemplo 5, usando **5, 7, 9, 26** y **27,** respectivamente, como materiales de partida:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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-io-2-carboxamida	ESI-MS *m/z* experimental 490,5 (M+1)+; tiempo de retención: 3,014 minutos	^{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-	ESI-MS *m/z* calc. 475,11667,	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 11,10

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}–1–oxido–piridin–1–io–2–carboxamida	experimental 476,1 (M+1)+; 474,0 (M–1)-; tiempo de retención: 2,82 minutos	(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	*rel*–(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–io–2–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 503,14795, experimental 504,5 (M+1)+; 502,5 (M–1)-; tiempo de retención: 3,17 minutos	^{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–	ESI–MS *m/z* calc. 492,15115, experimental 493,6 (M+1)+; 491,6 (M–1)-;	

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}–1–oxido–piridin–1–io–2–carboxamida	tiempo de retención: 3,02 minutos	
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–io–2–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 475,11667, experimental 476,6 (M+1)$^+$; 474,4 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 2,35 minutos	^{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 = 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; Amida NH y NH_2; alcohol OH no observados.

Compuesto 19 - Forma Sólida A

[0540] Se obtuvo una forma cristalina del Compuesto **19,** denominada en el presente documento Forma A, a partir de una suspensión del Compuesto **19** en etanol, acetonitrilo y agua mediante liofilización. La forma A también puede obtenerse por precipitación a partir de una solución de metanol mediante adición de antisolvente heptano. La Forma A se caracterizó por XRPD, NMR en estado sólido (^{13}C y ^{19}F) y análisis de rayos X de monocristal.

[0541] El patrón XRPD de la Forma A se representa en la Figura 15, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Ángulo (° 2θ ± 0,2)	Intensidad relativa (%)
6,8	8,8
13,7	100
14,3	11,1

(continuación)

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

[0542] El espectro de ^{13}C NMR en estado sólido de la Forma A se representa en la Figura 16, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad relativa (%)
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

(continuación)

47,6	71,9
43,8	50,2
23,0	56,9
11,6	58,6

[0543] El espectro de ^{19}F NMR en estado sólido de la Forma A se representa en la Figura 17, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Desplazamiento químico [ppm]	**Intensidad relativa**
–74,6	2,4
–141,5	12,5
–154,6	8,4

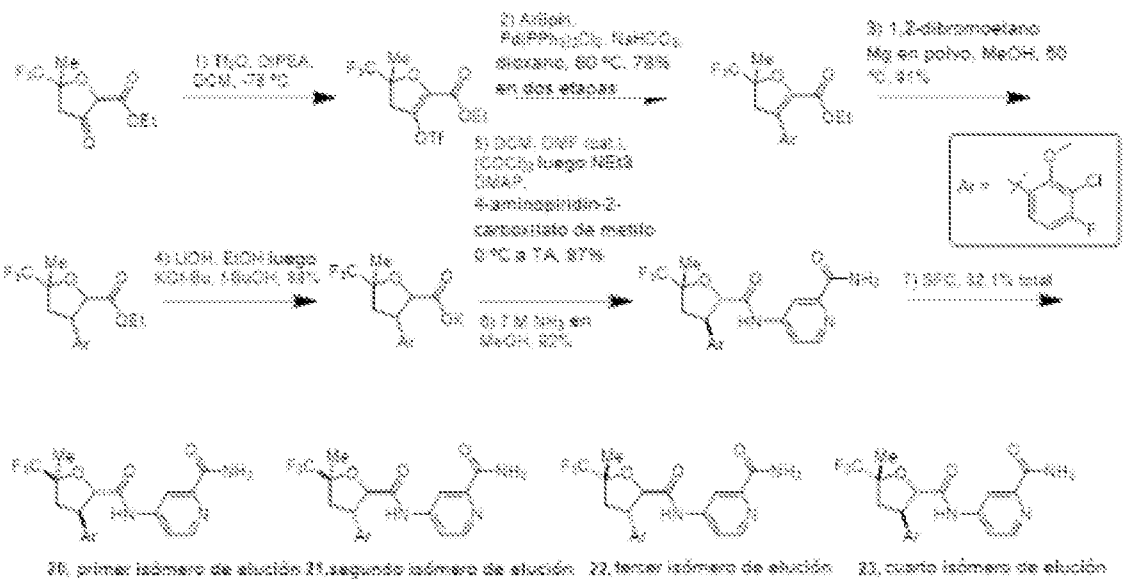
[0544] La estereoquímica absoluta del Compuesto **19** se confirmó mediante análisis cristalográfico de rayos X de cristal único. Los cristales con Forma A se cultivaron para el análisis monocristalino por rayos X disolviendo ~1 mg de material del Compuesto 19 en 150 µl de metanol y permitiendo la difusión lenta del antisolvente heptano durante varios días. El gráfico del elipsoide térmico, con una probabilidad del 50%, se representa en la Figura 18, y los parámetros de la celda unitaria se indican en la tabla siguiente:

Sistema cristalino:	Monoclínico
Grupo espacial:	$P2_1$
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
Temperatura	173(2)K

Ejemplo 6

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**20**), (2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**21**), *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**22**), y (2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**23**)

[0545]



Etapa 1:

[0546] Se añadió gota a gota trifluorometilsulfonato de trifluorometanosulfonilo (1,53 g, 5,42 mmol) a una solución de 5-metil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (1000 mg, 4,16 mmol) y trietilamina (1,26 g, 12,45 mmol) en DCM (40 mL) agitando a -78 °C. Después de 2 h, la reacción se apagó añadiendo solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se pasaron por un cartucho separador de fases, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (2,7 g, 87% de rendimiento) con una pureza del 50% (conteniendo 1 eq. NEts), que se utilizó sin más purificación. ESI-MS *m/z* calc. 372.01022, encontrada 373.0 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

[0547] Una mezcla de 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (2 g, 50% de pureza con 1 eq. NEt_3, 2,686 mmol), 2-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (925,8 mg, 3,231 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (97,63 mg, 0,14 mmol) en dioxano (25 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (exceso) se desgasificó, se rellenó con N_2 (tres veces antes de añadir el catalizador y tres veces después de añadirlo) y se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un cartucho de celita, eluyendo con EtOAc, y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (40 g SiO_2 0 a 20% EtOAc en heptano) dio 4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (800 mg, 78%) como un aceite claro. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, encontrada 383.3 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

[0548] Se cargó un tubo de presión con polvo de magnesio (770 mg, 31,68 mmol) y se purgó con nitrógeno. Al recipiente de reacción se añadió MeOH (12 mL) seguido de una solución de 4-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (600 mg, 1,57 mmol) en MeOH (12 mL) y la solución resultante se desgasificó con nitrógeno. Se añadieron unas gotas de 1,2-dibromoetano (12 µl, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 50 °C. Tras 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se apagó vertiéndola lentamente sobre una solución 1M de HCl enfriada. La mezcla se agitó durante 30 minutos hasta que se aclaró. Se añadió TBME a la solución mientras se agitaba, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con TBME (x 3). Las capas orgánicas combinadas se pasaron por un cartucho separador de fases y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar 3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (550 mg, 91%), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 384.07516, encontrada 385.2 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

[0549] Se disolvió 3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (550 mg, 1,43 mmol) en etanol (25 mL) y se añadió LiOH (5 mL de 2 M, 10,00 mmol). La suspensión blanca resultante se agitó

a temperatura ambiente durante toda la noche antes de concentrarla *in vacuo* y, a continuación, repartirla entre EtOAc y HCl acuoso 1M. Las capas se separaron y la capa orgánica pasó a través de un cartucho separador de fases). El filtrado se concentró *in vacuo* para dar un aceite amarillo que se disolvió en *terc*-butanol (20 mL). Se añadió *terc*-butóxido potásico (800 mg, 7,129 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* para dar 3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de potasio (500 mg, 88%). ESI-MS *m/z* calc. 356.04385, encontrada 355.2 $(M-1)^-$.

Etapa 5:

[0550] A una solución de 3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de potasio (500 mg, 1,40 mmol) en DCM (20 mL) agitando a temperatura ambiente se añadió DMF (25 µL, 0,32 mmol) y cloruro de oxalilo (415 µL, 4,76 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se diluyó en DCM (10 mL) y se añadió gota a gota durante 5 minutos a una solución de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (334 mg, 2,20 mmol), DMAP (16,55 mg, 0,14 mmol) y Et_3N (1,2 mL, 8,61 mmol) en DCM (10 mL) agitando a 0 °C. Tras 10 min, la reacción se calentó a temperatura ambiente y tras 40 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con solución de HCl 2 M (50 mL). La capa orgánica se pasó por un cartucho separador de fases y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar 4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (670 mg, 97%), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 490.09186, encontrada 491.1 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

[0551] Se disolvió 4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (470 mg, 0,96 mmol) en amoniaco metanólico (10,00 mL de 2 M, 20,00 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* para dar 4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (420 mg, 92%), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 475.0922, encontrada 476.4 $(M+1)^+$.

Etapa 7:

[0552] (4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (420 mg, 0,8827 mmol) se separó por SFC quiral [(R,R)-columna Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21.2 mm de Regis Technologies, MeOH, 20 mM NH_3], seguido de purificación adicional de una o más de las fracciones por SFC quiral usando una columna Chiralpak IC, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 20 mm de Daicel o una columna Chiralpak ID, tamaño de partícula de 5 µum, 25 cm x 20 mm de Daicel para dar:

Primer Isómero de Elución: *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**20**, 30 mg, 7,1%) (purificada adicionalmente por SFC quiral utilizando la columna Chiralpak IC). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 476.4 $(M+1)^+$; 474.4 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución: (2*S*,3*R*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**21**, 29 mg, 6,7%) (purificada adicionalmente por SFC quiral utilizando la columna Chiralpak ID). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 476.4 $(M+1)^+$; 474.4 $(M-1)^-$.

Tercer Isómero de Elución: *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**22**, 42 mg, 9,5%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 476.4 $(M+1)^+$; 474.4 $(M-1)^-$.

Cuarto Isómero de Elución: (2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**23**, 40 mg, 8,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 476.4 $(M+1)^+$; 474.4 $(M-1)^-$.

Compuesto 22 - Forma Sólida A

[0553] Una forma cristalina del Compuesto **22,** referida aquí como Forma A, fue generada por evaporación lenta de una solución 1:1 de 2-metiltetrahidrofurano/heptano. La Forma A se caracterizó mediante XRPD y análisis de NMR en estado sólido (^{13}C y ^{19}F).

[0554] El patrón XRPD de la Forma A se representa en la Figura 19, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Ángulo (° 2θ ± 0,2)	Intensidad relativa (%)
7,7	48,9
9,12	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

[0555] El espectro de ^{13}C NMR en estado sólido de la Forma A se representa en la Figura 20, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad relativa (%)
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

[0556] El espectro de ^{19}F NMR en estado sólido de la Forma A se representa en la Figura 21, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad relativa
–82,2	11,7
–83,1	12,5
–111,7	1,8
–114,4	3,0

Compuesto 23 - Forma Sólida A

[0557] Una forma cristalina del Compuesto **23,** referida aquí como Forma A, fue generada por evaporación lenta de una solución 1:1 de 2-metiltetrahidrofurano/heptano. La Forma A se caracterizó por XRPD, NMR en estado sólido (^{13}C y ^{19}F) y análisis de rayos X de monocristal.

[0558] El patrón XRPD de la Forma A se representa en la Figura 22, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Ángulo (° 2θ ± 0,2)	Intensidad relativa (%)
11,3	5,8
12,2	16,8
13,2	6,9
14,2	22,2
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
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

[0559] El espectro de ^{13}C NMR en estado sólido de la Forma A se representa en la Figura 23, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad relativa (%)
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

[0560] El espectro de ^{19}F NMR en estado sólido de la Forma A se representa en la Figura 24, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Desplazamiento químico [ppm]	Intensidad relativa
–78,2	12,5
–113,5	3,7
–115,1	4,7

[0561] Los cristales con Forma A se cultivaron para el análisis de rayos X de monocristal disolviendo ~1 mg de material del Compuesto 23 en 150 µL de metanol y permitiendo la difusión de vapor de heptano durante varios días. El gráfico del elipsoide térmico, con una probabilidad del 50%, se representa en la Figura 25, y los parámetros de la celda unitaria se indican en la tabla siguiente:

Sistema cristalino:	Monoclínico

Grupo espacial:	$P2_1$
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
Temperatura	173(2)K

[0562] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 6, excepto que en la Etapa 7 se usó metilamina en lugar de amoníaco. En la etapa 4, la purificación se realizó por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,2 mm de Regis Technologies en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

Comp. N.°	**Nombre del compuesto**	**LC/MS**	**RMN (desplazamientos en 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–metil–piridin–2–carboxamida (primer isómero de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 3,41 min)	ESI–MS *m/z* calc. 489,10785, experimental 490,4 (M+1)$^+$; 488,4 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,21 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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 = 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–	ESI–MS *m/z* calc. 489,10785,	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–d) δ 8,48 (s,

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	fenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}–N–metil–piridin–2–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 3,81 min)	experimental 490,4 (M+1)+; 488,4 (M–1)–; tiempo de retención: 3,17 minutos	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–metil–piridin–2–carboxamida (tercer isómero de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 4,32 min)	ESI–MS *m/z* calc. 489,10785, experimental 490,4 (M+1)+; 488,4 (M–1)–; tiempo de retención: 3,22 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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–	ESI–MS *m/z* calc. 489,10785, experimental 490,4	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–d) δ 8,59 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,6 Hz,

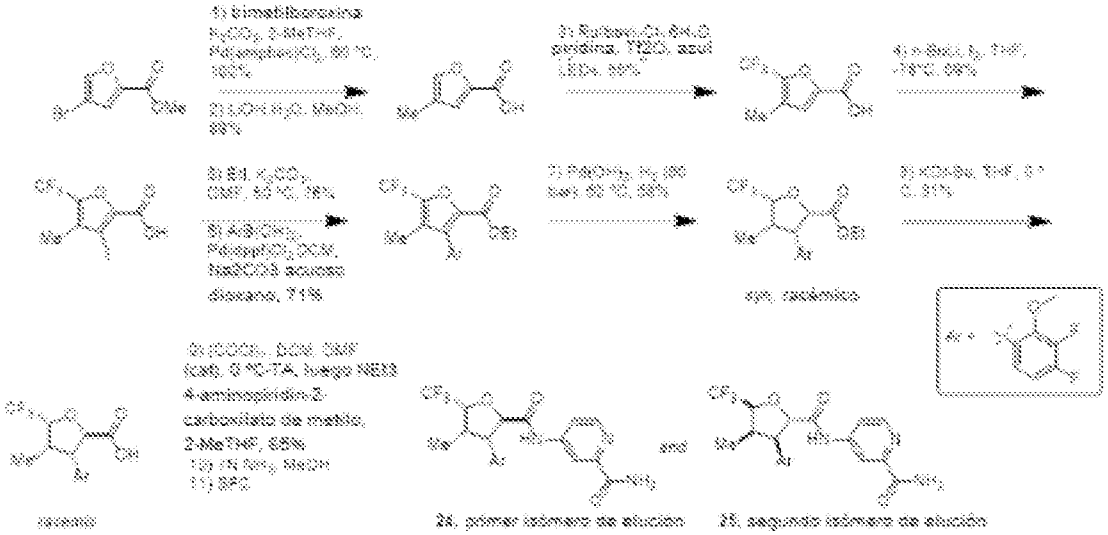
(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}–N–metil–piridin–2–carboxamida (cuarto isómero de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 4,93 min)	(M+1)+; 488,4 (M–1)–; tiempo de retención: 3,16 minutos	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.

Ejemplo 7

rel-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**24**) y *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**25**)

[0563]



Etapa 1:

[0564] Se añadió una solución de 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (25 g de 50% p/p, 99,57 mmol) y carbonato potásico (21,5 g, 155.6 mmol) en agua (40 mL) se añadieron a una solución de 4-bromofuran-2-carboxilato de metilo (10 g, 48,78 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (200 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min. Se añadió $Pd(anfos)Cl_2$ (1,5 g, 2,12 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos antes de calentar la reacción a 60 °C durante 4 horas. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una pequeña

almohadilla de celita y se lavó con MTBE (200 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron cuidadosamente *in vacuo* (aproximadamente 90 mBar, sin calentamiento) para dar 4-metilfurano-2-carboxilato de metilo (6,836 g, 100%) que se utilizó sin más purificación.

Etapa 2:

[0565] A una solución de 4-metilfurano-2-carboxilato de metilo (10 g, 48,78 mmol) en THF (40 mL), agua (40 mL) y MeOH (10 mL) agitando a temperatura ambiente se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (12,3 g, 293,11 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas antes de añadir MTBE (100 mL) y agua (100 mL). Se aisló la capa acuosa y se trató con solución de HCl 6 N para ajustar el pH a 3-4 aproximadamente, y después se extrajo con MTBE (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para obtener ácido 4-metilfurano-2-carboxílico (5,5 g, 89%) como sólido blanquecino. ^{1}H NMR (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:

[0566] A una solución de ácido 4-metilfurano-2-carboxílico (150 mg, 1,19 mmol) en DCE (25 mL) se añadió hexahidrato de tris(2, 2'-bipiridil)diclororutenio(II) (17 mg, 0,023 mmol) y piridina (288 µL, 3,56 mmol) y después anhídrido tríflico (599 µL, 3,56 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla se irradió con LED azules durante 2 horas a temperatura ambiente agitando a 800 rpm, utilizando un PennPhD Photoreacter m2 (que utiliza luces LED azules de 450 nm) y un dispositivo EvoluChem™ PhotoRedOx Box (que utiliza luces LED azules de 455 nm) utilizados en paralelo. Este proceso se repitió en 5 lotes y el material crudo se combinó para su purificación. Las mezclas de reacción combinadas se lavaron con $NaCO_3$ 1M (2 x 80 mL) y se desechó la capa orgánica. Las capas acuosas combinadas se acidificaron a pH 2 con HCl 1M y se extrajeron con MTBE (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo.* El residuo se redisolvió en una pequeña cantidad de éter dietílico y se trituró lentamente por adición de éter de petróleo y se dejó agitar. El líquido se decantó para obtener ácido 4-metil-5-(trifluorometil)furano-2-carboxílico (700 mg al 90% de pureza, 55%) como sólido blanquecino. ^{1}H NMR (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, encontrada 193.3 $(M-1)^-$.

Etapa 4:

[0567] A una solución de ácido 4-metil-5-(trifluorometil)furano-2-carboxílico (2,8 g, 14,03 mmol) en THF (40 mL) agitando a -78 °C se añadió *n-BuLi*(14 mL de 2,5 M en hexanos, 35,00 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante 20 minutos antes de añadir una solución de yodo (3,9 g, 15,37 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se repartió entre MTBE (80 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se desechó y la acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 1 M y se extrajo con MTBE (2 x 40 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash (40 g de SiO_2, 0 a 100% de MTBE en éter de petróleo) dio ácido 3-yodo-4-metil-5-(trifluorometil)furano-2-carboxílico (3,1 g, 69%) en forma de aceite. ESI-MS *m/z* calc. 319.9157, encontrada 319.3 $(M-1)^-$.

Etapa 5:

[0568] A una solución de ácido 3-yodo-4-metil-5-(trifluorometil)furano-2-carboxílico (300 mg al 71% de pureza, 0,6656 mmol) en DMF (5 mL) se añadió carbonato potásico (276 mg, 2,00 mmol) y yodoetano (160 µL, 2,00 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre MTBE (40 mL) y agua (80 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (30 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (80 g SiO_2, 0 a 100% EtOAc en éter de petróleo) dio 3-yodo-4-metil-5-(trifluorometil)furano-2-carboxilato de etilo (220 mg al 80% de pureza, 76%) como un aceite. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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:

[0569] A una solución de 3-yodo-4-metil-5-(trifluorometil)furano-2-carboxilato de etilo (500 mg al 71% de pureza, 1.01 mmol) en dioxano (2 mL) se añadió ácido (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)borónico (476 mg, 2,533 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (83 mg, 0,10 mmol) y carbonato sódico acuoso (2 mL de 2 M, 4,00 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora antes de enfriarse a temperatura ambiente y repartirse entre MTBE (30 mL) y agua (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (10 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash (12 g de SiO_2, 0 a 100% de EtOAc en éter de petróleo) dio 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)furano-2-carboxilato de etilo (330 mg al 80% de pureza, 71%) en forma de aceite. ESI-MS *m/z* calc. 364.0734, encontrada 365.4 $(M+1)^+$.

Etapa 7:

[0570] Se hizo pasar una solución de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)furano-2-carboxilato de etilo (410 mg al 70% de pureza, 0,7879 mmol) en etanol (2 mL) a través de un CatCart® de 70 mm de hidróxido de paladio

(90,52 mg, 0,64 mmol) en un H-Cube® a 60 °C y 60 bares de presión de hidrógeno. La mezcla se recirculó durante 30 horas antes de concentrarse *in vacuo* para dar *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (300 mg al 75% de pureza, 58%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 368.1047, encontrada 369.3 $(M+1)^+$.

Etapa 8:

[0571] A una solución de *rac*-(*2S,3S,4S,5R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (900 mg al 80% de pureza, 2,44 mmol) en THF (5 mL) agitando a 0 °C se añadió KOt-Bu (822 mg, 7,33 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos antes de diluirla con MTBE (5 mL) y apagarla añadiendo 1 M de HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (500 mg al 52% de pureza, 31%) como un aceite, que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 340.0734, encontrada 339.4 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

[0572] A una solución enfriada con hielo de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (380 mg al 52% de pureza, 058 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (5 mL) se añadió una solución de DMF (5 mg, 0,068 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano y cloruro de oxalilo (116 µL, 1,330 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró *in vacuo.* El residuo se redisolvió en 2-metiltetrahidrofurano (5 mL) y se añadieron 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (114 mg, 0,75 mmol) y NEts (162 µL, 1,16 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de enfriarse añadiendo agua (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (210 mg al 86% de pureza, 65%). ESI-MS *m/z* calc. 474.1214, encontrada 475.5 $(M+1)^+$.

Etapa 10 y 11:

[0573] A una solución de *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (200 mg al 86% de pureza, 0,42 mmol) se añadió amoníaco metanólico (322 µl de 7 M, 2,25 mmol) en MeOH (2 mL).42 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió amoníaco metanólico (322 µL de 7 M, 2,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de concentrarse *in vacuo* para obtener *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida. El residuo se purificó por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak ASH, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments para dar:

Primer Isómero de Elución: *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**24**, 60 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 460.2 $(M+1)^+$.

Segundo Isómero de Elución: *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**25**, 68 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 460.2 $(M+1)^+$.

Compuesto 25 - Forma Sólida A

[0574] El Compuesto **25** se disolvió en una mezcla 1:1 de 2-metiltetrahidrofurano y heptano, y la mezcla se sometió a evaporación lenta del disolvente, produciendo una forma cristalina del Compuesto **25,** que se denomina en el presente documento Forma A. La Forma A se caracterizó mediante análisis XRPD y NMR en estado sólido (^{13}C y ^{19}F).

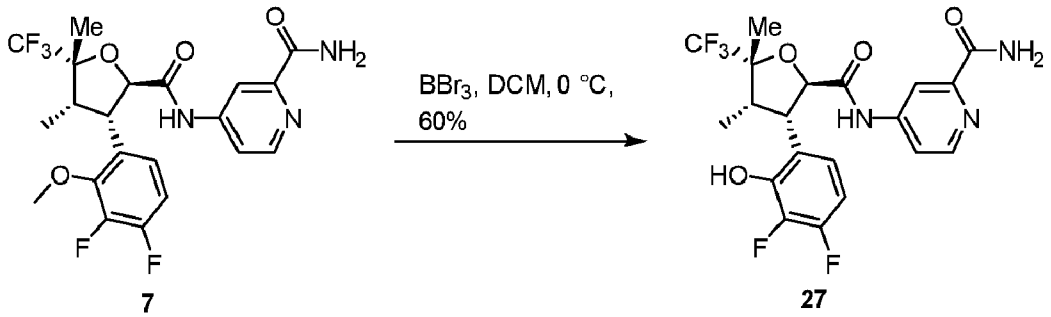
[0575] El patrón XRPD de la Forma A se representa en la Figura 26, y los datos correspondientes se resumen en la siguiente tabla:

Ángulo (° 2θ ± 0,2)	Intensidad relativa (%)
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

Ejemplo 8

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**27**)

[0576]



[0577] A una solución de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**7**, 280 mg, 0,59 mmol) en DCM (6 mL) agitando a 0 °C se añadió tribromuro de

boro (830,0 µL de 1 M, 0,83 mmol).59 mmol) en DCM (6 mL) agitando a 0 °C se añadió tribromuro de boro (830,0 µL de 1 M, 0,83 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió tribromuro de boro (400 µl de 1 M, 0,40 mmol). Se añadió una porción adicional de tribromuro de boro (400 µl de 1 M, 0,40 mmol) a 0 °C, tras lo cual la mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, se añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa acuosa se aisló y se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash (12 g de SiO_2, 0 a 70% de EtOAc en heptano) dio (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (162 mg, 60%) (**27**). ESI-MS *m/z* calc. 459.12, encontrada 460.7 $(M+1)^+$; 458.8 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (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.

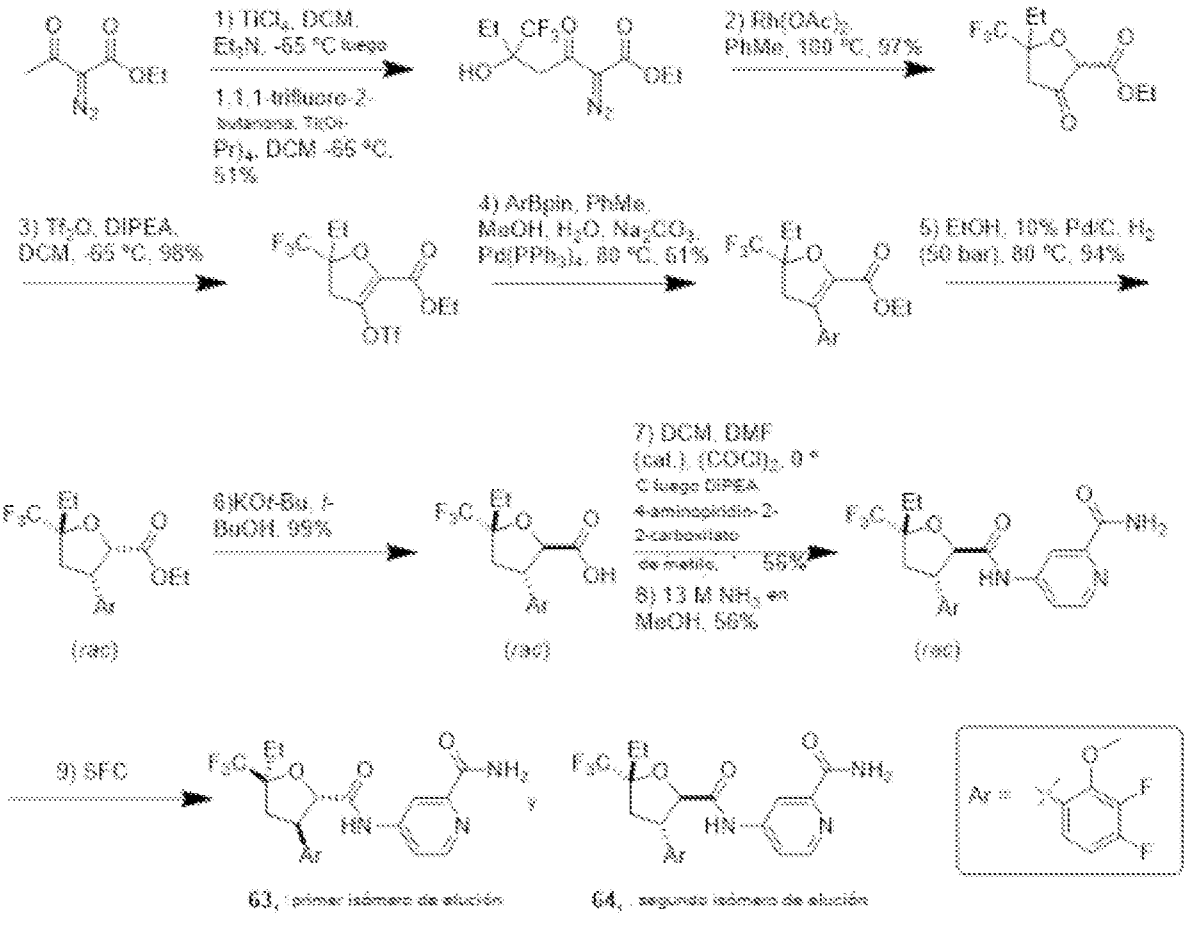
[0578] El siguiente compuesto se hizo usando un método similar al descrito en el Ejemplo 8, excepto que se usó (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida se utilizó como material de partida en lugar de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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-carboxamida	ESI-MS *m/z* calc. 489,10785, experimental 490,4 $(M+1)^+$; 488,4 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 3,21 minutos	^{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. Protón de hidroxilo (OH) no observado.

EJEMPLO 9:

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**63**) y *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**64**)

[0579]



Etapa 1:

[0580] A una solución de 2-diazo-3-oxo-butanoato de etilo (12 g, 76,9 mmol) en DCM (420 mL) agitando a -65 °C se añadió trietilamina (8,71 g, 12 mL, 86,1 mmol) y tetracloruro de titanio (85 mL de 1 M, 85,0 mmol). La solución resultante, de color rojo intenso, se agitó a -65 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 1,1,1-trifluoro-2-butanona (9,75 g, 10,5 mL, 77,4 mmol) y $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (23,1 g, 24 mL, 81,3 mmol) en DCM (100 mL) y la mezcla resultante se agitó a -65 °C durante 2 horas, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con solución saturada de NH_4Cl (200 mL) y se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash en fase inversa (sílice C18, acetonitrilo/agua 0-70%) proporcionó 2-diazo-5-hidroxi-3-oxo-5-(trifluorometil)heptanoato de etilo (11,21 g, 51%) como líquido amarillo. ^{1}H NMR (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 NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ - 78.78 ppm. ESI-MS *m/z* calc. 282.0827, encontrada 282.95 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

[0581] A una suspensión agitada de acetato de rodio(II) (89 mg, 0,2014 mmol) en tolueno (90 mL) a 100 °C se añadió una solución de 2-diazo-5-hidroxi-3-oxo-5-(trifluorometil)heptanoato de etilo (5,8 g, 20,1 mmol) en tolueno (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora antes de enfriarla a temperatura ambiente y filtrarla a través de una almohadilla de Celite, lavando con DCM (6 x 50 mL). Los filtrados combinados se concentraron *in vacuo* para obtener 5-etil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (5,22 g, 97%, mezcla de cuatro isómeros) como aceite amarillo. ^{1}H NMR (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 NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -78.68, -79.35 ppm.

Etapa 3:

[0582] A una solución de 5-etil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (4,25 g, 14,7 mmol) en DCM (120 mL) agitando a -65 °C se añadió DIPEA (5,79 g, 7,8 mL, 44,8 mmol) y trifluorometilsulfonato de trifluorometanosulfonilo (5,37 g, 3,2 mL, 19,0 mmol). La solución naranja resultante se agitó a -65 °C durante 3 horas

antes de apagarla con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (80 mL) y extraerla con DCM (4 x 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo.* El residuo se disolvió en EtOAc (500 mL) y se lavó con HCl 1 M (5 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener 2-etil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (5,84 g, 98%). ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-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 NMR (376 MHz, Cloroformo-d) δ -73.84, -82.96 ppm.

Etapa 4:

[0583] 2-etil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (5,8 g, 14,3 mmol), 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5.78 g, 21,4 mmol), carbonato sódico (3,78 g, 35,7 mmol), tolueno (45 mL), MeOH (4,5 mL) y agua (4,5 mL) se colocaron en un reactor de vidrio a presión de 120 mL. La mezcla se desgasificó y se purgó con argón tres veces. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,24 g, 1,07 mmol), se selló el reactor y se agitó la mezcla a 80 °C durante toda la noche antes de enfriarla a temperatura ambiente, diluirla con EtOAc (50 mL) y filtrarla a través de una almohadilla de Celite, lavando con EtOAc (6 x 50 mL). Los filtrados combinados se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0-5% EtOAc en hexano) dio 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-etil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (2,7 g, 45%) como aceite amarillo. La repurificación de las fracciones mezcladas mediante cromatografía flash (SiO_2, 0-10% EtOAc en hexano) dio 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-etil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (0,9 g, 16%) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-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 NMR (376 MHz, Cloroformo-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, encontrada 381.0 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

[0584] Una solución de 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-etil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (240 mg, 0,60 mmol) en etanol (15 mL) se hidrogenó en un aparato de cubo H usando un cartucho catalítico de Pd/C a 80 °C y 50 bar, con un caudal de 0,5 ml/min. La mezcla se concentró *in vacuo* para producir *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (185 mg, 77%, mezcla de cuatro isómeros) como sólido blanco; RMN ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-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 NMR (376 MHz, Cloroformo-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:

[0585] A una solución de *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,25 mmol) en *terc-butanol*(3 mL) a temperatura ambiente se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (84 mg, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora antes de apagarla con solución acuosa saturada de NH_4Cl (1 mL) y extraerla con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (93 mg, 99%, mezcla de cuatro isómeros) como aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-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 NMR (376 MHz, Cloroformo-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, encontrada 353.4 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

[0586] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (290 mg, 0,8186 mmol) en DCM (6 mL) agitando a 0 °C se añadió una cantidad catalítica de DMF (15,1 mg, 16 µL, 0,21 mmol) y cloruro de oxalilo (291 mg, 194 µL, 2,29 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, después se concentró *in vacuo* y se azeotrópico con DCM (3 x 5 mL). El residuo se recogió en DCM (6 mL) y la solución resultante se añadió a una solución enfriada con hielo de 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (137 mg, 0,9004 mmol) y DIPEA (445,20 mg, 0,6 mL, 3,4447 mmol) en DCM (6 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y después durante 60 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2, 0 a 60% EtOAc en hexano) dio *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (223 mg, 56%, mezcla de cuatro isómeros) como espuma blanca. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-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 NMR (376 MHz, Cloroformo-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, encontrada 489.2 $(M+1)^+$; 487.1 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

[0587] Se disolvió *rac*-(*2R,3S,5R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,41 mmol) en amoniaco metanólico (2,2 mL de 13 M, 28,6 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró *in vacuo* y el residuo se azeotrópico con MeOH (3 x 5 mL) para dar *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (108 mg, 56%, mezcla de cuatro isómeros) como sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-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 NMR (376 MHz, Cloroformo-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, encontrada 474.15 $(M+1)^{+}$; 472.15 $(M-1)^{-}$.

Etapa 9:

[0588] *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (108 mg, 0,23 mmol) se separó por SFC quiral usando una columna Lux Cellulose-2, tamaño de partícula Sum, 25 cm x 10 mm de Phenomenex, Inc. para dar dos isómeros simples de configuración absoluta desconocida:

Primer Isómero de Elución (rt = 3,22 min): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**63**, 29 mg, 27%); ESI-MS *m/z* calc. 473.1374, encontrada 474.4 $(M+1)^{+}$ y 472.4 $(M-1)^{-}$.

Segundo Isómero de Elución (rt = 4,63 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**64**, 35 mg, 32%); ESI-MS *m/z* calc. 473.1374, encontrada 474.4 $(M+1)^{+}$ y 472.4 $(M-1)^{-}$.

[0589] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 9, excepto que se usó trimetilacetaldehído como material de partida en lugar de 1,1,1-trifluoro-2-butanona en la etapa 1. En la etapa 9, la purificación se realizó por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,2 mm de Regis Technologies en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

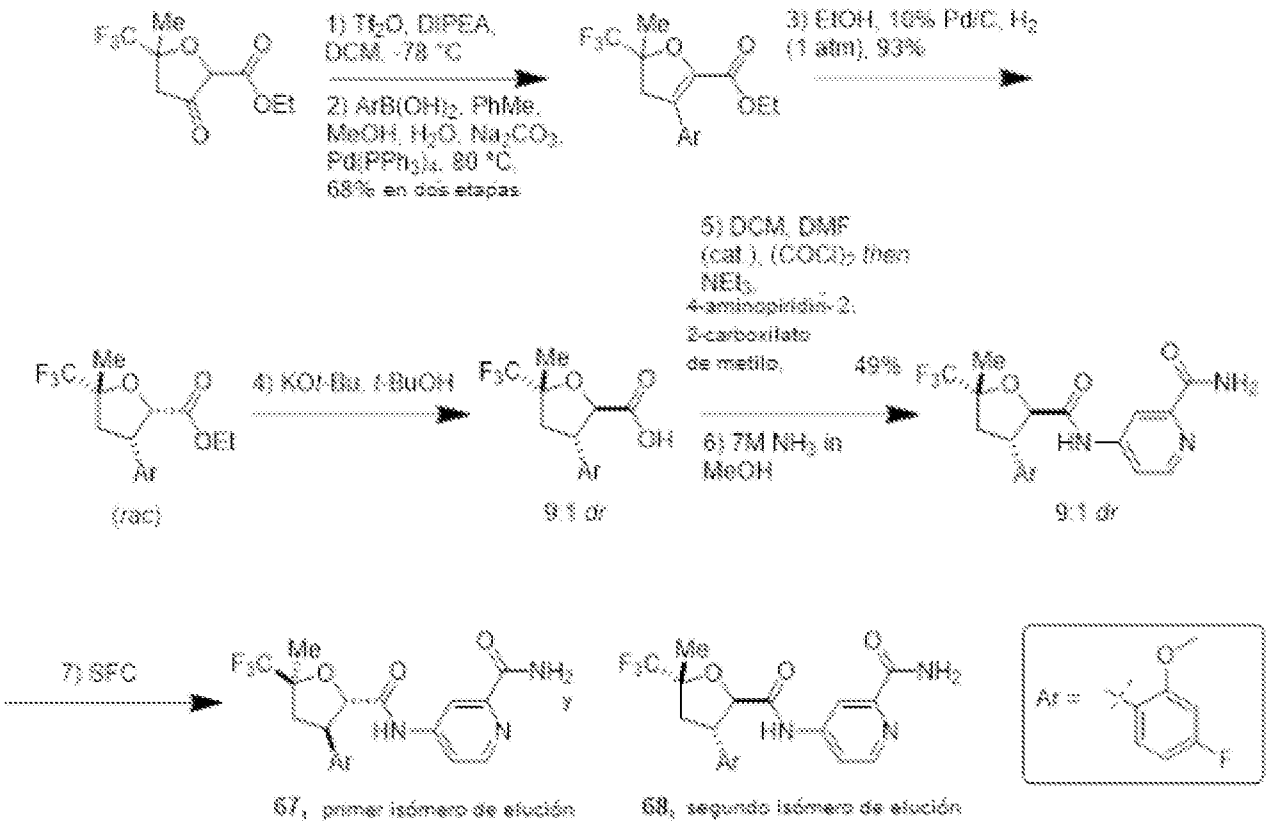
Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
65	*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[5-*ter*-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamida (primer isómero de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 1,18 min)	ESI-MS *m/z* calc. 433,1813, experimental 434,2 $(M+1)^+$; 432,3 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 3,23 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-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 = 13,2, 8,3 Hz, 1H), 1,68 (s, 3H) ppm.
66	*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[5-*ter*-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 1,68 min)	ESI-MS *m/z* calc. 433,1813, experimental 434,2 $(M+1)^+$; 432,3 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 3,23 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-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,

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			8,4 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 13,8, 11,7 Hz, 1H), 1,56 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 10

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**67**) y *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**68**)

[0590]



Etapa 1:

[0591] Se añadió anhídrido tríflico (1,5 mL, 8,92 mmol) gota a gota a una solución de 5-metil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (1,66 g, 6,91 mmol) y DIPEA (3,6 mL, 20,67 mmol) en DCM (50 mL) agitando a -78 °C. Después de 3 horas, se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (2,573 g), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2:

[0592] Una solución de 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (2,573 g, 6,91 mmol), ácido (4-fluoro-2-metoxi-fenil)borónico (1,84 g, 10,83 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (600 mg, 0,52 mmol) y Na_2CO_3 (1,8 g,

16,98 mmol) en PhMe (30 mL), MeOH (3 mL) y H_2O (3 mL), se desgasificó y se calentó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (80 g de SiO_2, 0 a 20% de EtOAc en gasolina) dio 4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (1,64 g, 68% en dos etapas) como aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 348.09848, encontrada 349.2 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

[0593] Se añadió EtOH (45 mL) a un flash que contenía 4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (1,64 g, 4,71 mmol) y Pd/C (500 mg, 0,47 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con EtOH y se concentró *in vacuo*. Se añadió Pd/C (500 mg, 0,47 mmol) al residuo, y la mezcla se suspendió en EtOH (45 mL). La mezcla se desgasificó y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con EtOH y se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (1,53 g, 93%) como sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 350.11414, encontrada 351.2 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

[0594] Una solución de *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (10 mg, 0,029 mmol) y *KOt-Bu*(192 mg, 1,711 mmol) en *terc*-butanol (0,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó en EtOAc y se apagó añadiendo una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Este proceso se repitió otras 19 veces y las 20 reacciones se combinaron para el resto de la elaboración. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl 1 M y se extrajo de nuevo. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (186 mg) como residuo naranja, en una proporción diastereomérica 9:1, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 5:

[0595] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (222 mg en proporción diastereomérica 9:1, 0,69 mmol) en DCM (7,0 mL) se añadió DMF (10 µL, 0,13 mmol) y cloruro de oxalilo (200 µL, 2,29 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarla *in vacuo*. El residuo se diluyó en DCM (5 mL) y se añadió gota a gota a una solución de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (160 mg, 1,05 mmol) y Et_3N (500 µL, 3,59 mmol) en DCM (2,0 mL) agitando a 0 °C. Se añadió DMAP (8 mg, 0,06548 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se diluyó en DCM y se lavó con solución de HCl 2M. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo* directamente sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash (40 g de SiO_2, 0 a 100% de EtOAc en gasolina) dio *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (154 mg, 49%) como mezcla 9:1 de diastereómeros. ESI-MS *m/z* calc. 456.13083, encontrada 457.3 $(M+1)^+$; 455.2 $(M-1)^-$.

Etapa 6:

[0596] El *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (154 mg en una mezcla 9:1 de diastereómeros, 0,34 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico (2,0 mL de 7 M, 14 .00 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después la mezcla se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida, como mezcla de diasterómeros. ESI-MS *m/z* calc. 441.13116, encontrada 442.1 $(M+1)^+$; 440.3 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

[0597] Los enantiómeros del diastereómero principal de *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (15 mg, 0.03398 mmol) se separaron por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak AS-H, tamaño de partícula Sum, 25 cm x 21,2 mm de Daicel Corporation para dar dos isómeros simples de configuración absoluta desconocida:

Primer Isómero de Elución (rt = 1,44 min): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**67**, 3,2 mg, 42%); ESI-MS *m/z* calc. 441.13116, encontrada 442.8 $(M+1)^+$; 440.8 $(M-1)^-$; Tiempo de retención: 2.98 min. ^1H NMR (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.

Segundo Isómero de Elución (rt = 1,63 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**68**, 4,1 mg, 52%). ESI-

MS *m/z* calc. 441.13116, encontrada 442.8 $(M+1)^+$; 440.8 $(M-1)^-$; Tiempo de retención: 2.98 min.

[0598] Los siguientes compuestos se hicieron utilizando el método descrito en el Ejemplo 10, tomando el diastereoisómero menor formado en la etapa 4. En la etapa 7, la purificación se realizó por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,1 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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–carboxamida (primer isómero de elución por SFC en columna (R,R)–Whelk–O1, rt = 1,44 min)	ESI–MS *m/z* calc. 441,13116, experimental 442,1 $(M+1)^+$; 440,2 $(M–1)^-$; tiempo de retención: 2,85 minutos	^{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–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna (R,R)–Whelk–O1, rt = 1,63 min)	ESI–MS *m/z* calc. 441,13116, experimental 442,2 $(M+1)^+$; 440,7 $(M–1)^-$; tiempo de retención: 2,85 minutos	

[0599] Los siguientes compuestos se hicieron usando el método descrito en el Ejemplo 10, excepto que 2-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se usó como compañero de acoplamiento en la etapa 2 de acoplamiento Suzuki. En la etapa 4, se utilizó THF como disolvente en lugar de *terc-butanol*. En la etapa 7, la purificación se realizó por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,1 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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–carboxamida (primer isómero de elución por SFC en columna (*R*,*R*)–Whelk–O1, *rt* = 1,05 min)	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,2 (M+1)⁺; 454,2 (M–1)⁻; tiempo de retención: 3,05 minutos	
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–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna (*R*,*R*)–Whelk–O1, *rt* = 1,73 min)	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,2 (M+1)⁺; 454,2 (M–1)⁻; tiempo de retención: 3,06 minutos	^{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), 3,83 (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.

[0600] Los siguientes compuestos se hicieron usando el método descrito en el Ejemplo 10, excepto que 2-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se usó como compañero de acoplamiento en la etapa de acoplamiento Suzuki 2 y las condiciones usadas para la etapa de epimerización/hidrólisis 4 son similares a las usadas en la etapa 7 del Ejemplo 2. En la etapa 7, la purificación se realizó por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,1 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
73	*rel*–(2*S*,3*R*,5*S*)–4–[[3–[2–(difluorometoxi)–4–fluoro–fenil]–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (primer isómero de elución por SFC en columna (R,R)–Whelk–O1, rt = 2,61 min)	ESI–MS *m/z* calc. 477,11234, experimental 478,6 (M+1)$^+$; 476,6 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,03 minutos	^{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–fluoro–fenil]–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna (R,R)–Whelk–O1, rt = 3,32 min)	ESI–MS *m/z* calc. 477,11234, experimental 478,6 (M+1)$^+$; 476,6 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 3,04 minutos	

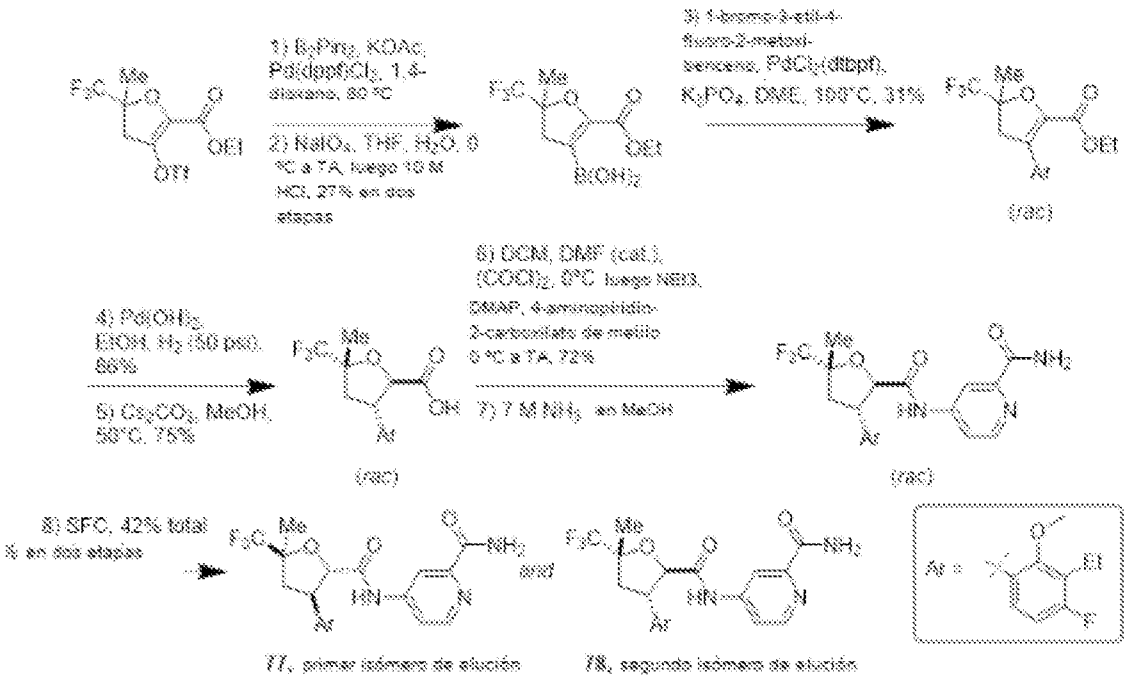
[0601] Los siguientes compuestos se hicieron usando el método descrito en el Ejemplo 10, excepto que se usó ácido (2,4-difluoro-3-metil-fenil)borónico como compañero de acoplamiento en la etapa 2 de acoplamiento Suzuki y las condiciones usadas para la etapa 4 de epimerización/hidrólisis son similares a las usadas en la etapa 3 del Ejemplo 1:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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-carboxamida (primer isómero de elución por SFC en columna Chiralpak AS-H, rt = 2,89 min)	ESI-MS *m/z* calc. 443,12683, experimental 444,6 (M+1)⁺; 442,7 (M-1)⁻; tiempo de retención: 3,12 minutos	^{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-carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Chiralpak AS-H, rt = 3,71 min)	ESI-MS *m/z* calc. 443,12683, experimental 444,6 (M+1)⁺; 442,7 (M-1)⁻; tiempo de retención: 3,12 minutos	

Ejemplo 11

rel-(2*S*,3*R*,5*S*-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (77) y *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)- 4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (78)

[0602]



Etapa 1 y 2:

[0603] A una solución agitada de 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (10 g, 26,865 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL), acetato de potasio (8 g, 81.514 mmol) y se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (27 g, 106,32 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con gas argón y después se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (983 mg, 1,3434 mmol) a esta mezcla de reacción y se calentó a 80 °C bajo argón durante 15 min. La reacción se monitorizó por TLC. La reacción se dejó a temperatura ambiente. Después se diluyó con EtOAc (500 mL) y agua (300 mL). Después se filtró a través de un lecho de celita, se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío.

[0604] El producto bruto se disolvió en THF (30 mL) y H_2O (15 mL), y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió $NaIO_4$ (17 g, 79,479 mmol) en la mezcla de reacción por porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió HCl (10 mL de 1 M, 10.000 mmol) y la masa de reacción se agitó durante 4 horas. A continuación, la masa de reacción se diluyó con agua (200 mL) y EtOAc (500 mL). Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. La masa bruta se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 2-10% EtOAc en hexano para obtener un sólido amarillo, que se lavó con hexano para obtener ácido [5-etoxicarbonil-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-4-il]borónico (2,5 g, 27%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (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:

[0605] A una solución agitada de 1-bromo-3-etil-4-fluoro-2-metoxi-benceno (3 g, 12,87 mmol) y ácido [5etoxicarbonil-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-4-il]borónico (3,79 g, 14,16 mmol) en DME (15 mL) se añadió K_3PO_4 (7,65 g, 36,04 mmol). La mezcla se desgasificó con gas N_2 durante 5 min y a continuación se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (838,86 mg, 1,29 mmol) y se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, el filtrado se diluyó con agua (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0 a 3% EtOAc en hexano) dio 4-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (1,5 g, 31%) como líquido amarillo claro. ^{1}H NMR (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, encontrada 377.0 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

[0606] A una solución agitada de 4-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (1,5 g, 3,99 mmol) en etanol (50 mL) se añadió $Pd(OH)_2$ (4,5 g, 32,04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en un agitador Parr bajo una presión de hidrógeno de 50 psi. La masa de reacción se filtró a través de un lecho

de celita, el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto crudo. La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 30% EtOAc en hexano) dio *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (1,3 g, 86%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (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. 378.1454, encontrada 379.0 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

[0607] A una solución agitada de *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (1,2 g, 3,17 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió carbonato de cesio (2,07 g, 6,34 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se añadió agua (5 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl 1M, hasta pH neutro. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de metanol-DCM al 10% (2 x 50 mL) y la capa orgánica se evaporó *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (1 g, 75%) como líquido incoloro, que se utilizó sin más purificación. ^{1}H NMR (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, encontrada 351.0 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

[0608] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (100 mg, 0,29 mmol) en DCM (2,5 mL) agitando a 0 °C se añadió DMF (5 µL, 0,065 mmol) y cloruro de oxalilo (100 µL, 1,15 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se diluyó en DCM (2,3 mL) y se añadió gota a gota a una solución de 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (60 mg, 0,39 mmol), DMAP (4 mg, 0,033 mmol) y Et_3N (250 µL, 1,79 mmol) en DCM (2 mL) agitando a 0 °C. Tras 10 min, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (40 g de SiO_2, 0 a 100 % de EtOAc en heptano) para dar *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (109 mg, 72%). ESI-MS *m/z* calc. 484.16214, encontrada 485.8 $(M+1)^+$; 483.1 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

[0609] El *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (109 mg, 0,20 mmol) y el amoniaco (10 mL de 7 M, 70,00 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (105 mg, que contenían un 8% de un isómero menor no deseado), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 469.16248, encontrada 470.2 $(M+1)^+$; 468.2 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

[0610] *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (105 mg, 0.22mmol) se separó por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak AS-H, tamaño de partícula Sum, 25 cm x 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments para dar dos isómeros simples de configuración absoluta desconocida:

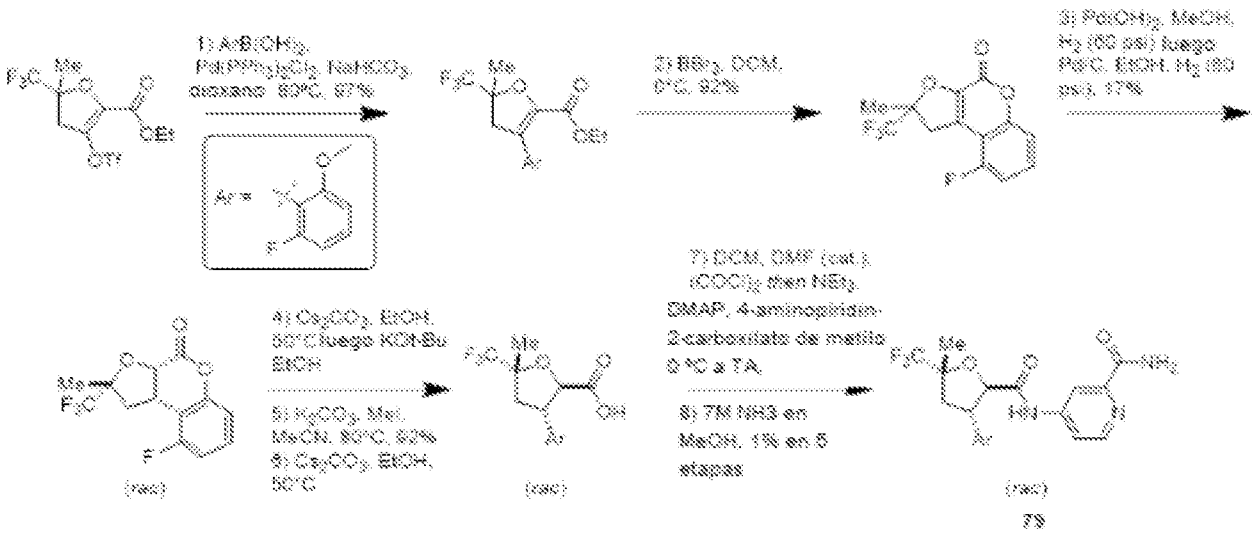
Primer Isómero de Elución (rt = 3,22 min): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (77, 22,6 mg, 22%); ESI-MS *m/z* calc. 469.16248, encontrada 470.2 $(M+1)^+$; 468.2 $(M-1)^-$

Segundo Isómero de Elución (rt = 4,63 min): *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**78**, 20,7 mg, 20%); ESI-MS *m/z* calc. 469.16248, encontrada 470.3 $(M+1)^+$; 468.2 $(M-1)^-$.

Ejemplo 12

rac-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (79)

[0611]



Etapa 1:

[0612] Una mezcla de 2-metil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (1550 mg, 4,16 mmol), ácido (2-fluoro-6-metoxi-fenil)borónico (690 mg, 4,06 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (160 mg, 0,23 mmol) en dioxano (35 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (exceso) se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno (x 3 antes de añadir el catalizador, luego x 3 con el catalizador). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y concentrarse *in vacuo.* El residuo se redisolvió en EtOAc y la solución se lavó con agua/salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se filtró a través de un cartucho de celite (10 g), eluyendo con EtOAc, y después se concentró *in vacuo* para dar 4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (1,40 g, 97%), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 348.09848, encontrada 349.1 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

[0613] Se añadió gota a gota BBrs (6,30 mL de 1 M, 6,34 mmol) a una solución enfriada con hielo de 4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-2-metil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (1450 mg, 4,16 mmol) en DCM (5,65 mL). Una vez completada, la mezcla se apagó con agua y solución de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo.* El aceite se disolvió en DCM (6,75 mL) y se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía TFA (1,014 g, 685 µL, 8,90 mmol). La mezcla se calentó a 45 °C durante 30 minutos, después se apagó con solución de bicarbonato sódico, se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo* para dar 9-fluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-1,2-dihidro-4*H*-furo[2,3-*c*]cromen-4-ona (1,1 g, 92%) como sólido ceroso marrón, que se utilizó sin más purificación. ^{1}H NMR (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:

[0614] Se disolvió 9-fluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-1,2-dihidro-4*H*-furo[2,3-*c*]cromen-4-ona (1100 mg, 3,82 mmol) en MeOH (50 mL) y se añadió esta solución a $Pd(OH)_2$ (3 g, 21,4 mmol) en un recipiente Parr de 250 mL. La mezcla se agitó bajo 60 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo.* El residuo se redisolvió en etanol (50 mL) y se añadió a Pd/C (1,1 g), después se agitó bajo 60 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante 60 horas antes de filtrarse y concentrarse *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash (12 g de SiO_2, 10 a 40% de EtOAc en heptano) dio *rac*-(*2R,3aS,9bS*)-9-fluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-1,2,3a,*9b-tetrahidro-4H-furo*[2,3-*c*]cromen-4-ona (190 mg, 17%), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 290.0566, encontrada 291.1 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

[0615] Se añadió carbonato de cesio (430 mg, 1,32 mmol) a una suspensión agitada 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-ona (190 mg, 0,65 mmol) en etanol (4 mL) y se calentó la mezcla a 50 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo.* El residuo se redisolvió en etanol (4 mL) y se añadió *terc*-butóxido potásico (4 eq.). La reacción se agitó durante una noche antes de apagarla con HCl acuoso 1M (5 mL), diluirla con EtOAc (10 mL) y separar las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (200 mg) como sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 5:

[0616] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (200 mg, 0,65 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se añadió K_2CO_3 (380 mg, 2,75 mmol) y MeI (263 mg, 1,85 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 6 horas en un recipiente de reacción sellado, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en DCM y se filtró. El filtrado se concentró cuidadosamente *in vacuo* utilizando un baño de agua fría para dar *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (200 mg) como un aceite amarillo, que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 6:

[0617] Se añadió *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,59 mmol) a una suspensión agitada de carbonato de cesio (390 mg, 1,19 mmol) en etanol (4 mL) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo.* El residuo se disolvió en HCl acuoso 1M (5 mL) y EtOAc (10 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (190 mg) como sólido blanco, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 322.08282, encontrada 321.1 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

[0618] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (190 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 mL) agitando a temperatura ambiente se añadió DMF (4,6 µL, 0,059 mmol) y cloruro de oxalilo (160 µL, 1,83 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, el residuo se diluyó en DCM (3 mL) y se añadió gota a gota durante 5 min a una solución enfriada con hielo de 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (90 mg, 0,59 mmol), DMAP (3,7 mg, 0,030 mmol) y NEt_3 (250 µL, 1,79 mmol) en DCM (5 mL). Tras calentar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con solución de HCl 2M (50 mL). La capa orgánica se pasó por un cartucho separador de fases y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (250 mg), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 456.13083, encontrada 457.1 $(M+1)^+$.

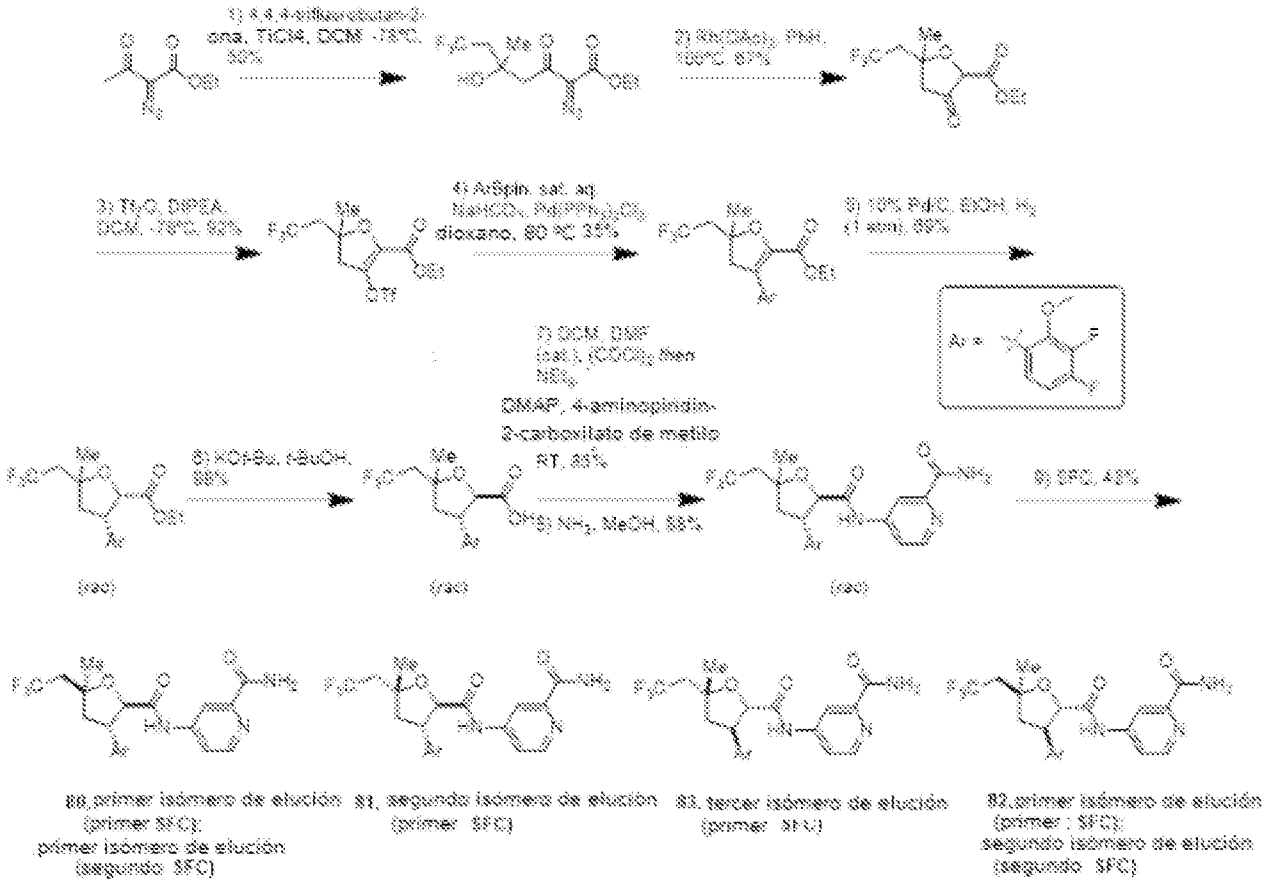
Etapa 8:

[0619] Se disolvió *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (250 mg, 0,55 mmol) en amoniaco metanólico (10 mL de 7 M, 70,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución se concentró *in vacuo* antes de purificarse por fracción lynx (gradiente de amoníaco poco profundo 5, en disolvente de carga DMSO) para dar *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**79**, 3,2 mg, 1% en 5 etapas). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, encontrada 442.1 $(M+1)^+$; 440.3 $(M-1)^-$.

Ejemplo 13

rel-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**80**), *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**81**), *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**82**) y *rel*-(2*S*,3*R*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**83**)

[0620]



Etapa 1:

[0621] Se añadieron $TiCl_4$ (20 mL de 1 M, 20,0 mmol) y Et_3N (2,77 mL, 19,9 mmol) secuencialmente y gota a gota a una solución de 2-diazo-3-oxo-butanoato de etilo (2,47 mL, 17,89 mmol) en DCM (100 mL) en un matraz de tres bocas, agitando a -78 °C. Después de 1 h, se añadió a la mezcla una solución de $Ti(OiPr)_4$ (5,6 mL, 19,0 mmol) y 4,4,4-trifluorobutan-2-ona (2,33 g, 18,5 mmol) en DCM (20 mL) *a través* de un embudo de goteo. Transcurridas otras 5 horas, la reacción se apagó mediante la adición de solución aq. saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se separó y se extrajo (DCM) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo.* La purificación (80 g de SiO_2, 0 a 20% de EtOAc en heptano) dio 2-diazo-7,7,7-trifluoro-5-hidroxi-5-metil-3-oxo-heptanoato de etilo (2,5 g, 50%) como aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0622] Una suspensión de tetraacetato de rodio (68 mg, 0,15 mmol) en benceno (60 mL) se calentó a 100 °C durante 10 min. A continuación, se añadió una solución de 2-diazo-7,7,7-trifluoro-5-hidroxi-5-metil-3-oxo-heptanoato de etilo (2500 mg, 8,858 mmol) en benceno (22 mL) gota a gota *a través* de un embudo de decantación. Tras 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita, se lavó con DCM y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (40 g de SiO_2, 0 a 20% de EtOAc en heptano) dio 5-metil-3-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (1,5 g, 67%) como un aceite incoloro, en una mezcla 1:1 de diastereómeros. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0623] Se añadió trifluorometilsulfonato de trifluorometanosulfonilo (2,18 g, 7,72 mmol) a una solución de 5-metil-3-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (1,50 g, 5,90 mmol) y DIPEA (2,3 g, 17,8 mmol) en DCM (50 mL) agitando a -78 °C. Después de 4 horas, se añadió $NaHCO_3$ saturado aq., se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM, se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo* para dar 2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (2,1 g, 92%), que se utilizó sin más purificación.

Etapa 4:

[**0624**] Una mezcla de 2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (850 mg, 2,20 mmol), 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (715 mg, 2,647 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (80 mg, 0,11 mmol) en dioxano (20 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 mL) se desgasificó extensamente y se calentó a 80 °C. Tras 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un cartucho de celita lavando con EtOAc, después se concentró *in vacuo.* El residuo se purificó mediante cromatografía flash (40 g de SiO_2, 0 a 20% de EtOAc en heptano) para dar 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (290 mg, 35%) como un aceite claro. ESI-MS *m/z* calc. 380.1047, encontrada 381.2 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

[0625] Se añadió EtOH (10 mL) a una mezcla de 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (290 mg, 0,7625 mmol) y Pd/C (carga de 10 % en peso, 1000 mg, 0,94 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante toda la noche. Se añadió más Pd/C (carga del 10 % en peso, 1000 mg, 0,94 mmol), se desgasificó la mezcla y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 20 h más. La mezcla se pasó a través de un cartucho de celita enjuagando con DCM, y el filtrado se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en columna (12g SiO_2, 0 a 40% EtOAc/Hexanos) para dar *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (200 mg, 69%). ^1H NMR (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, encontrada 383.3 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

[0626] Una solución de *rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (75 mg, 0,20 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (65 mg, 0,58 mmol) en *terc*-butanol (2,2 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 6 h antes de ser enfriados con solución aq. saturada de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl 1M y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (68 mg, 98%) que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 354.08905, encontrada 355.0 $(M+1)^+$; 352.9 (M-1) '.

Etapa 7:

[0627] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (60 mg, 0,17 mmol) en DCM (5 mL) se añadió DMF (3 µL, 0,04 mmol) y cloruro de oxalilo (50 µL, 0,57 mmol). Tras 15 minutos a temperatura ambiente, la reacción se concentró *in vacuo.* El residuo se diluyó en DCM (2 mL) y se añadió gota a gota a una solución de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0,26 mmol), DMAP (2 mg, 0,016 mmol) y Et_3N (150 µL, 1,08 mmol) en DCM (1 mL) agitando a 0 °C. Tras 10 min a esta temperatura, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 40 min más antes de diluirla en DCM (50 mL) y lavarla con solución de HCl 2M (50 mL). La capa orgánica se pasó por un cartucho separador de fases y se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (70 mg, 85%), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 488.13705, encontrada 489.3 $(M+1)^+$; 487.3 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

[0628] El *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (70 mg, 0,14 mmol) se agitó en amoniaco metanólico (2 mL de 7 M, 14,00 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más amoniaco metonólico (2 mL de 7 M, 14.00 mmol) y se dejó la reacción durante 6 horas antes de concentrarla *in vacuo* para dar una mezcla de *rac*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida y *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (60 mg, 88%), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 473.1374, encontrada 474.3 $(M+1)^+$; 472.3 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

[0629] La mezcla de *rac*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida y *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida obtenida en la etapa 8 (60 mg, 0,1267 mmol).1267 mmol) se separó por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-OI, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,2 mm de Regis Technologies en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments para dar:

Primeros Isómeros de Elución (rt = 0.91 min): una mezcla de *rel*-(2*R*,3*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-

metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**80**) y *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**82**), que necesitaron separación adicional.

Segundo Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**81**, 9,9 mg, 16,5%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 474.4 $(M+1)^+$; 472.4 $(M-1)^-$.

Tercer Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**83**, 4,8 mg, 8%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 474.4 $(M+1)^+$; 472.4 $(M-1)^-$.

[0630] El primer pico de elución se separó adicionalmente por SFC quiral utilizando una columna Lux Cellulose-2, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 10 mm de Phenomenex, Inc. para dar dos isómeros simples de configuración absoluta desconocida:

Primer Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**80**, 3,6 mg, 6%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 474.3 $(M+1)^+$; 472.4 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución (rt = 4,39 min): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**82**, 7 mg, 11,7%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 474.4 $(M+1)^+$; 472.4 $(M-1)^-$.

[0631] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 13, excepto que se usó 3,3-difluoro-butan-2-ona como material de partida en lugar de 4,4,4-trifluorobutan-2-ona en la etapa 1. En la etapa 6, se utilizó etanol como disolvente en lugar de *terc-butanol*:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
84	*rel*–(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–carboxamida (primer pico de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 1,18 min; primer isómero de elución por SFC en columna Lux Cellulose–2, rt = 2,35 min)	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 3,01 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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), 3,86 (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–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (primer pico de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 1,18 min; segundo isómero de elución por SFC en columna Lux Cellulose–2, rt = 3,69 min)	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 2,89 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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), 4,03 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 2,62 – 2,47 (m, 1H), 1,95 (ddd, J = 12,5, 7,3,

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			1,7 Hz, 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–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 1,39 min)	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,6 $(M+1)^+$; 454,7 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 2,89 minutos	^{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–metil–tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (tercer isómero de elución por SFC en columna Whelk01, rt = 1,81 min)	ESI–MS *m/z* calc. 455,14682, experimental 456,2 $(M+1)^+$; 454,1 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 2,98 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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),

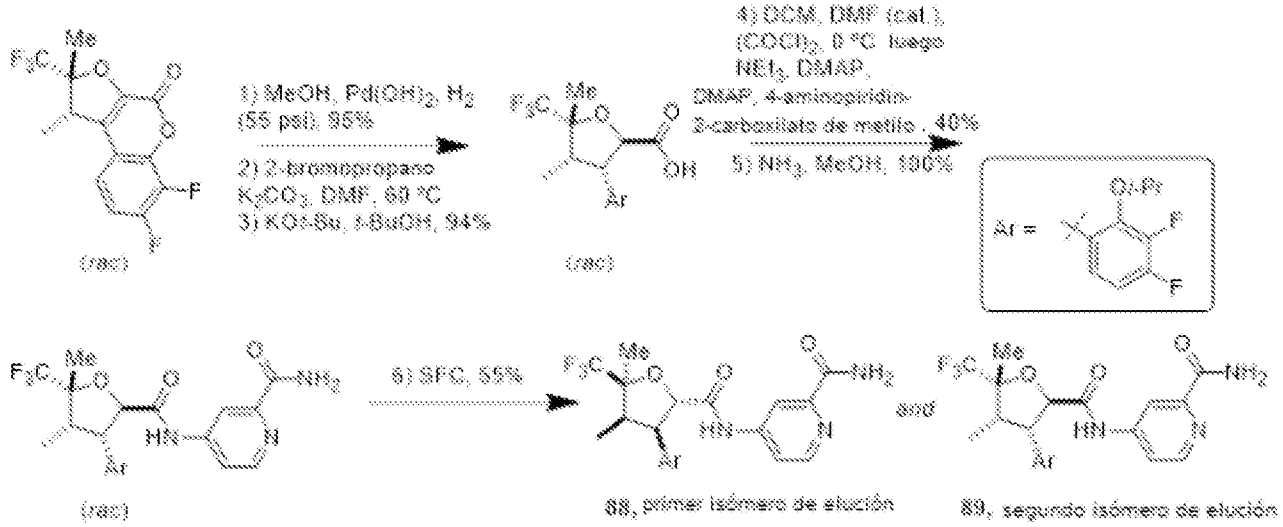
(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			2,12 – 2,04 (m, 1H), 1,64 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 14

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**88**) y *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**89**)

[0632]



Etapa 1:

[0633] Se añadió MeOH (620 mL) a un matraz agitador Parr que contenía *rac*-(1S,*2R*)-*6*,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2-dihidro-4*H*-furo[2,3-*c*]cromen-4-ona (32,3 g, 100,9 mmol) y $Pd(OH)_2$ (24 g, 34,18 mmol). La mezcla se desgasificó y se volvió a presurizar a 55 psi H_2, y se dejó agitar durante 2 días. La mezcla se filtró, se lavó el catalizador con DCM seguido de EtOAc y metanol, y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (34 g, 95%). ^{1}H NMR (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, encontrada 353.6 $(M-1)^-$.

Etapa 2:

[0634] Se añadió 2-bromopropano (210 µL, 2,24 mmol) a una solución de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (260 mg, 0,73 mmol) y K_2CO_3 (305 mg, 2,21 mmol) en DMF (3,7 mL). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas antes de añadir más 2-bromopropano (210 µl, 2,24 mmol). Tras otras 2 horas de agitación a 60 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con solución de NH_4Cl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (271 mg) como un aceite que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 3:

[0635] A una solución de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (270 mg, 0,68 mmol) en *terc-butanol*(5 mL) estrangulado a temperatura ambiente se añadió *terc*-butóxido de potasio (155 mg, 1,38 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas antes de diluirse en EtOAc y apagarse mediante la adición de HCl 1M. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-isopropoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (246 mg, 94%) como residuo amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 382.12036, encontrada 381.6 $(M-1)^-$.

Etapa 4:

[0636] A una solución de ácido *rac*-(*2R,3S,4S,5R*)-3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (246 mg, 0,64 mmol) en DCM (6 mL) agitando a 0 °C se añadió DMF (5 µL, 0,065 mmol) y cloruro de oxalilo (170 µL, 1,95 mmol).64 mmol) en DCM (6 mL) agitando a 0 °C se añadió DMF (5 µL, 0,065 mmol) y cloruro de oxalilo (170 µL, 1,95 mmol). Tras 30 min, la reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se diluyó en DCM (4 mL). Esta solución se añadió gota a gota a una solución de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (145 mg, 0,95 mmol) y Et_3N (450 µL, 3,229 mmol) en DCM (2 mL) agitando a 0 °C. Se añadió DMAP (7 mg, 0,057 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos antes de calentarse a temperatura ambiente y agitarse durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de HCl 1M. Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo,* directamente sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía flash (24 g SiO_2, 0 a 100% EtOAc en gasolina) dio *rac*-(*2R,3S,4S,5R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (133 mg, 40%). ESI-MS *m/z* calc. 516.16833, encontrada 517.7 $(M+1)^+$; 515.8 $(M-1)^-$.

Etapa 5:

[0637] El *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (133 mg, 0,26 mmol) se agitó en amoniaco metanólico (8 mL de 7 M, 56,00 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (130 mg, 100%). ESI-MS *m/z* calc. 501.1687, encontrada 502.6 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

[0638] *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-(4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (130 mg, 0.26 mmol) se separó por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,2 mm de Regis Technologies en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments para dar:

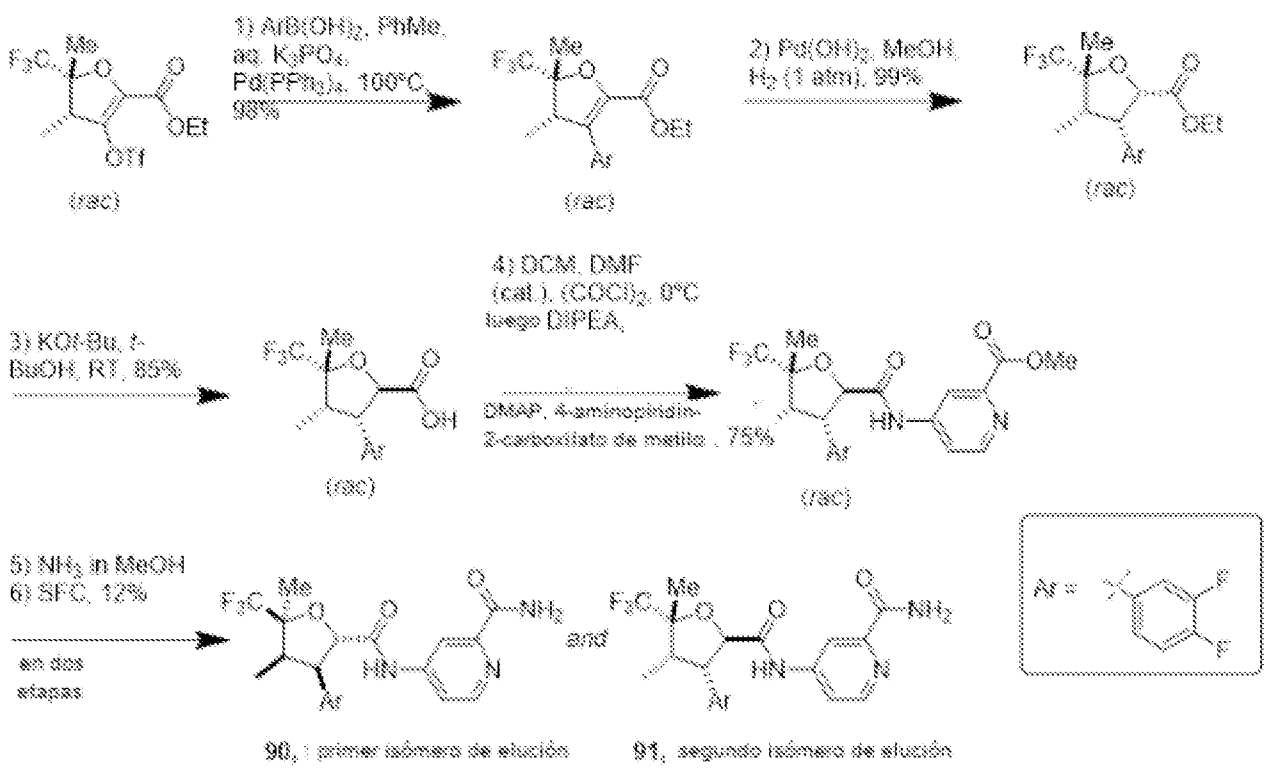
Isómeros de primera elución (rt = 0,84 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**88**, 38 mg, 29%). ESI-MS *m/z* calc. 501.1687, encontrada 502.2 $(M+1)^+$; 500.2 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución (rt = 1,29 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**89**, 34,2 mg, 26%). ^1H NMR (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, encontrada 502.2 $(M+1)^+$; 500.2 $(M-1)^-$.

Ejemplo 15

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**90**) y *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**91**)

[0639]



Etapa 1:

[0640] A una solución desgasificada de *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (2 g, 4.85 mmol) en tolueno (25 mL) se añadió K_3PO_4 (8,5 mL de 2 M, 17,00 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (860 mg, 5,45 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo durante 10 minutos antes de añadir tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (285 mg, 0,25 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas antes de eliminar el disolvente *in vacuo* y diluir el residuo con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 2 a 5% EtOAc en hexano) dio *rac*-(*4S*,*5R*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (1,7 g, 98%) como aceite incoloro. ^{1}H NMR (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, encontrada 351.0 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

[0641] Se añadió Pd/C (carga del 10 % en peso, 456 mg, 0,43 mmol) a una solución de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,86 mmol) en EtOH (50 mL) y la mezcla se desgasificó al vacío. Se rellenó el matraz con hidrógeno y se hizo burbujear un globo de hidrógeno a través de la solución durante 5 min. La reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas antes de refrescar el globo y repetir el burbujeo. La reacción se dejó agitando bajo un globo de hidrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se secó *in vacuo* para dar *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-*3*-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (1000 mg, 99%) como un aceite incoloro que cristalizó en reposo. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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:

[0642] Una solución de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (1,26 g, 3,58 mmol) y *KOt-Bu*(801 mg, 7,14 mmol) en *terc*-butanol (34 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se acidificó a pH 2 con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (1,22 g, 76%) como aceite

amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 323.1 $(M-1)^-$.

Etapa 4:

[0643] Se añadió cloruro de oxalilo (28 µl, 0,32 mmol) a una solución de ácido rac-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol) en DCM (1 mL) y DMF (5 µl, 0,065 mmol) agitando a 0 °C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 min antes de concentrarse *in vacuo.* El residuo se azeotrópico con tolueno y el residuo se disolvió en DCM (1 mL). A esta nueva solución se añadieron DIPEA (46 µl, 0,26 mmol) y 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (20,4 mg, 0,13 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se apagó añadiendo MeOH y la mezcla se *evaporó in vacuo.* La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (eluyente básico) dio *rac-(2R,3S,4S,5R)*-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (45 mg, 75%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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 NMR (471 MHz, Cloroformo-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, encontrada 459.2 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

[0644] *Rac-*(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (45 mg, 0,098 mmol) disuelto en amoníaco metanólico (3 mL de 7 M, 21,00 mmol) y MeOH (2,5 mL) y agitado a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se calentó a 50 °C durante 1 h 40 min antes de añadir más amoníaco metanólico (3 mL de 7 M, 21,00 mmol). Tras otros 20 minutos, la reacción se concentró *in vacuo.* La purificación por HPLC preparativa en fase inversa (eluyente básico) dio *rac-*(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (15 mg). ESI-MS m/z calc. 443.12683, encontrada 444.2 $(M+1)^+$; 442.2 $(M-1)^-$.

Etapa 6:

[0645] La *rac-*(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofiran-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida se separó por SFC quiral usando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,2 mm de Regis Technologies para dar dos isómeros simples de configuración absoluta desconocida:

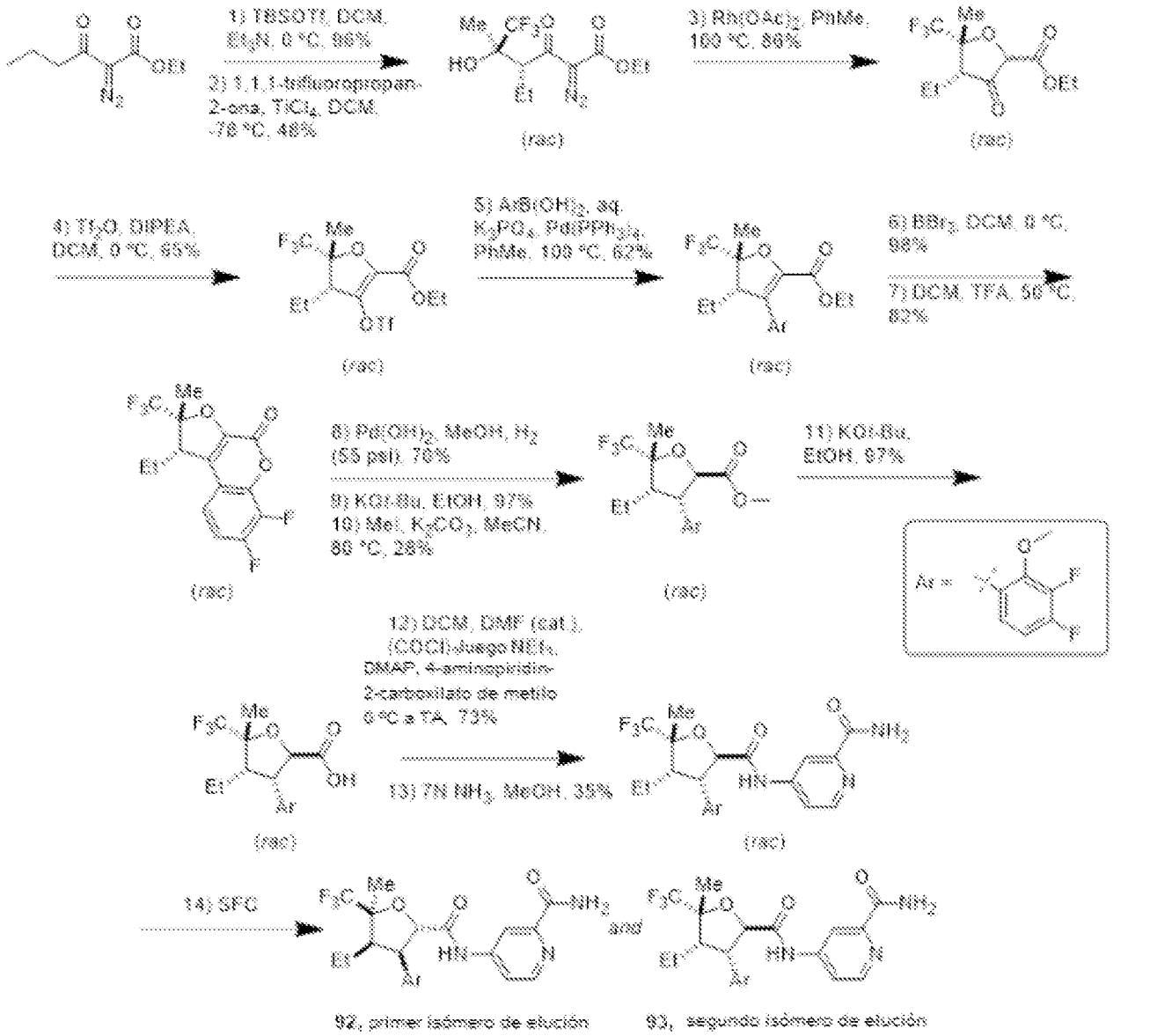
Primer Isómero de Elución (rt = 0,64 min): *rel-*(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**90**, 2 mg, 5%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 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, encontrada 444.2 $(M+1)^+$; 442.2 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución (rt = 1,29 min): *rel-*(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**91**, 3 mg, 7%). ^{1}H NMR (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, encontrada 444.2 $(M+1)^+$; 442.2 $(M-1)^-$.

Ejemplo 16

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (92) y *rel-*(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (93)

[0646]



Etapa 1:

[0647] A una solución agitada de 2-diazo-3-oxo-hexanoato de etilo (5 g, 24,47 mmol) en DCM (50 mL) a 0 °C se añadió TEA (6,5340 g, 9 mL, 64,57 mmol). Se añadió muy lentamente trifluorometanosulfonato de [*terc*-butil(dimetil)sililo] (8,6250 g, 7,5 mL, 32,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo* para dar (Z)-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-hex-3-enoato de etilo (7 g, 96%) que se utilizó sin más purificación. ^{1}H NMR (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:

[0648] A una solución agitada de 1,1,1-trifluoropropan-2-ona (70 g, 624,72 mmol) en DCM (448 mL) agitando a -78 °C se añadió $TiCl_4$ (617 mL de 1 M, 617,00 mmol) muy lentamente. Se añadió una solución de (Z)-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-hex-3-enoato de etilo (150 g, 452,33 mmol) en DCM (152 mL, prediluido sobre $MgSO_4$) y la reacción se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se apagó con agua (260 mL), se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con más agua (200 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(4*R*,5*R*)-2-diazo-4-etil-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-metil-3-oxo-hexanoato de etilo (66 g, 48%) como un líquido rojizo claro que se utilizó sin más purificación. ^{1}H NMR (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, encontrada 297.1 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

[0649] A una solución agitada de acetato de rodio(II) (985 mg, 2,23 mmol) en tolueno (340 mL) a 100 °C se añadió una solución de *rac*-(4*R*,5*R*)-2-diazo-4-etil-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-metil-3-oxo-hexanoato de etilo (66 g, 219,23 mmol) en tolueno (1320 mL) lentamente durante 1 hora. Tras el consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró *in vacuo* para obtener *rac*-(4*R*,5*R*)-4-etil-5-metil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (53 g, 86%) como un líquido amarillo claro que se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (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:

[0650] A una solución agitada de *rac*-(*4R,5R*)-4-etil-5-metil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (53 g, 187,71 mmol) en DCM (340 mL) agitando a 0 °C se añadió DIPEA (28.196 g, 38 mL, 218,16 mmol) seguido de una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (63,840 g, 38 mL, 226,27 mmol) en DCM (190 mL) gota a gota durante 20 min. Tras la adición, la reacción se apagó añadiendo agua fría y se diluyó en hexano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se concentró *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2, 0 a 1% EtOAc en hexano) dio *rac*-(*4R,5R*)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (50 g, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0651] A una solución agitada de ácido (3,4-difluoro-2-metoxifenil) borónico (28 g, 148.99 mmol) y *rac*-(4*R*,5*R*)-4-etil-5-metil-5 -(trifluorometil)-3 -(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5 - dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (50 g, 122,41 mmol) en tolueno (1000 mL) se añadió K_3PO_4 (188 mL de 2 M, 376,00 mmol). La mezcla se desgasificó con gas N_2 durante 20 minutos antes de añadir $Pd(PPh_3)_4$ (7,2 g, 6,23 mmol) y calentar la reacción a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, el filtrado se diluyó con agua (500 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 750 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0 a 2% EtOAc en hexano) dio *rac*-(*4S,5R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (30,82 g, 62%) como líquido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, encontrada 395.2 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

[0652] A una solución de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (30,8 g, 78,11 mmol) en DCM (275 mL) agitando a 0 °C se añadió BBr_3 (100 mL de 1 M, 100,0 mmol) durante 35 min. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora y luego se apagó a esta temperatura mediante la adición lenta de una mezcla de agua (110 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (110 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (29,1 g).1 g, 98%) como sólido pulverulento de color marrón anaranjado. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 381.2 $(M+1)^+$; 379.0 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

[0653] Se añadió TFA (11,8 mL, 153,2 mmol) a una solución de *rac*-(*4S,5R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4-etil-5 -metil-5-(trifluorometil)-4,5 -dihidrofiran-2-carboxilato de etilo (29,1 g, 76,52 mmol) disuelta en DCM (200 mL) agitando a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora y 45 minutos antes de enfriarla a temperatura ambiente y enfriarla con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (800 mL). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo.* El residuo se redisolvió en DCM (50 mL) y se cubrió con heptano (100 mL). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche y el sólido resultante se aisló por filtración, lavando con un mínimo de heptano. El filtrado se concentró *in vacuo*, se redisolvió en DCM y se cubrió con heptano. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche y la segunda cosecha de sólido resultante se aisló por filtración, lavando con un mínimo de heptano. Las cosechas se combinaron para dar *rac*-(*1S,2R*)-1-etil-6,7-difluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-ona (21,0 g, 82%) como sólido blanco esponjoso. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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 NMR (471 MHz, Cloroformo-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, encontrada 335.1 $(M+1)^+$; 333.1 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

[0654] Se añadió $Pd(OH)_2$ (27 g de 10 % p/p, 19,23 mmol) a un recipiente Parr que contenía una solución de *rac*-(1*S*,2*R*)-1-etil-6,7-difluoro-2-metil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-ona (21 g, 62,83 mmol) en MeOH (460 mL) que primero se había dejado sonicar durante 15 min a 45 °C para que el material se disolviera. El matraz se evacuó y se rellenó con H_2 tres veces antes de agitarlo bajo 55 psi de hidrógeno durante 24 h. El catalizador se eliminó por filtración a través de celita bajo un manto de nitrógeno, lavando con EtOH. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (16,2 g, 70%) como sólido blanco esponjoso, en una mezcla de diastereómeros, que también contenía un 5% del producto secundario ácido. ESI-MS *m/z* calc. 368.1047, encontrada 368.9 $(M+1)^+$; 367.2 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

[0655] Se disolvió *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (1000 mg, 2,616 mmol) en etanol (35 mL) y se añadió KO*t*-Bu (1,21 g, 10,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche antes de concentrarla *in vacuo* y repartir el residuo entre EtOAc y HCl 1M. Las capas se separaron y la capa orgánica se pasó por un cartucho separador de fases y se concentró *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (900 mg, 97%). ESI-MS *m/z* calc. 354.08905, encontrada 356.3 $(M+1)^+$.

Etapa 10:

[0656] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (1 g, 2,823 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió K_2CO_3 (1,65 g, 11,94 mmol) y MeI (1,6 g, 11,27 mmol). La mezcla se calentó en un vial sellado a 80 °C durante 6 horas antes de diluirla con DCM, filtrarla y concentrar cuidadosamente el filtrado *in vacuo* (baño de agua fría). La purificación mediante cromatografía flash (24 g de SiO_2, 10 a 55% de EtOAc en heptano) dio *rac*-(*2R*,*3S*,*4S*,*5R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil1-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (300 mg, 28%). ^{1}H NMR (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:

[0657] A una solución de *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (300 mg, 0,78 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió *KOt-Bu*(363 mg, 3,24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró *in vacuo.* El residuo se particionó entre EtOAc y HCl 1M y se separaron las capas. La capa orgánica se pasó por un cartucho separador de fases y el filtrado se evaporó *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (300 mg), que se utilizó sin más purificación. ^{1}H NMR (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:

[0658] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (300 mg, 0,81 mmol) en DCM (15 mL) se añadió DMF (6,4 µL, 0,083 mmol) y cloruro de oxalilo (216 µL, 2,48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se concentró *in vacuo.* El residuo se diluyó en DCM (3 mL) y se añadió gota a gota a una solución de 4-aminobenzoato de metilo (185 mg, 1,22 mmol), DMAP (5 mg, 0,041 mmol) y NEt_3 (350 µL, 2,51 mmol) en DCM (5 mL) agitando a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas, después se diluyó en DCM (50 mL) y se lavó con HCl 2 M (50 mL). Las capas orgánicas se pasaron por un cartucho separador de fases y se concentraron *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (300 mg, 73%), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 502.1527, encontrada 503.2 $(M+1)^+$.

Etapa 13:

[0659] Se disolvió *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (300 mg, 0,5971 mmol) en amoniaco metanólico (500 mL de 2 M, 1,00 mol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente antes de concentrarse *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash (24 g de SiO_2, 0 a 100% de EtOAc en heptano, cargado en DCM) dio *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**116**, 107,1 mg, 35%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (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 NMR (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, encontrada 488.4 $(M+1)^+$.

Etapa 14:

[0660] La *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (245 mg, 0.480 mmol) se separó por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,2 mm de Regis Technologies para dar dos isómeros simples de configuración absoluta desconocida:

Primer Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**92**, 78,6 mg, 67%). ^{1}H NMR (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 NMR (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, encontrada 488.5 $(M+1)^+$.

Segundo Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**93**, 87,5 mg, 74%). ^{1}H NMR (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 NMR (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, encontrada 488.8 $(M+1)^+$.

[0661] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 16, excepto que el 4-ciclopropil-2-diazo-3-oxo-butanoato de etilo se usó como material de partida en lugar del 2-diazo-3-oxo-hexanoato de etilo en la etapa 1. En la etapa 8, se utilizó 1 atm de presión de hidrógeno en lugar de 55 psi. Las condiciones utilizadas para la etapa 11 de saponificación son similares a las utilizadas en la etapa 10 del Ejemplo 3. En la etapa 14, la purificación se realizó mediante SFC quiral utilizando una columna Lux Cellulose-2, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 10 mm de Phenomenex, Inc. para dar dos isómeros simples de configuración absoluta desconocida:

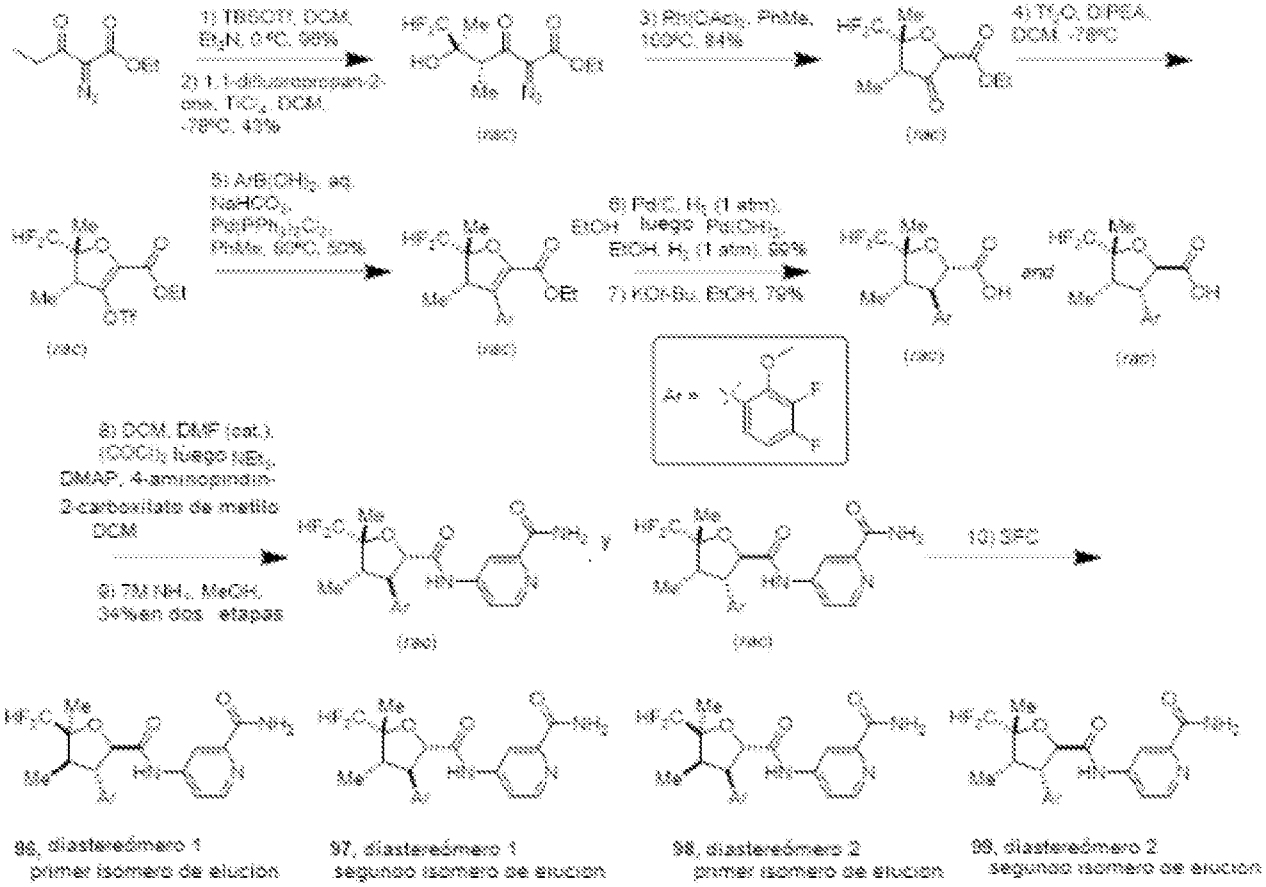
Comp. N.°	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
94	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamida (primer pico de elución por SFC en columna Lux Cellulose-2, rt = 2,32 min)	ESI-MS *m/z* calc. 499,15305, experimental 500,1 $(M+1)^+$; 498,2 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 3,32 minutos	^{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

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			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-carboxamida (segundo pico de elución por SFC en columna Lux Cellulose-2, rt = 3,59 min)	ESI-MS *m/z* calc. 499,15305, experimental 500,6 $(M+1)^+$; 498,7 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 3,32 minutos	^{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 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.

Ejemplo 17

rel-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**96**), *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**97**), *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**98**) y *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)- 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**99**)

[0662]



Etapa 1:

[0663] A una solución de 2-diazo-3-oxo-pentanoato de etilo (30 g, 172,77 mmol) en DCM (300 mL) agitando a 0 °C se añadió Et_3N (45,999 g, 64 mL, 450,03 mmol). Se añadió lentamente TBSOTf (55,223 g, 49 mL, 204,73 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de $NaHCO_3$ al 30% (200 mL), se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua (500 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(Z)-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-pent-3-enoato de etilo (48 g, 98%), que se utilizó sin más purificación.

Etapa 2:

[0664] A una solución de 1,1-difluoropropan-2-ona (14 g, 148,84 mmol) en DCM (100 mL) agitando a -78 °C se añadió gota a gota $TiCl_4$ (28,545 g, 16,5 mL, 150,49 mmol) y (Z)-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-pent-3-enoato de etilo (20 g, 73,964 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos antes de diluir en agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (SiO_2) dio *rac*-(*4R,5R*)-2-diazo-6,6-difluoro-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoato de etilo (8,5 g, 43%) como líquido. ^1H NMR (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:

[0665] Una solución de acetato de rodio(II) (3 mg, 0,0068 mmol) en tolueno se agitó a 100 °C durante 30 minutos antes de añadir una solución de *rac*-(*4R,5R*)-2-diazo-6,6-difluoro-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoato de etilo (120 mg, 0,45 mmol) en tolueno. La mezcla se agitó a su temperatura durante 45 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(*4R,5R*)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-3-oxo-tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (90 mg, 84%) como líquido marrón claro, que se utilizó sin purificación adicional. ^1H NMR (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:

[0666] Se añadió anhídrido trífrico (1,85 mL, 11,00 mmol) gota a gota a una solución de *rac*-(4*R*,5*R*)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-3-oxo-tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (2000 mg, 8,47 mmol) y NEt_3 (3,55 mL, 25,47 mmol) en DCM (40 mL) con agitación a -78 °C. Tras 2 horas, se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado, se separaron las capas y la acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se pasaron por un cartucho separador de fases y se concentraron *in vacuo* para dar *rac*-(4*R*,5*R*)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (3,8 g), que contenía algunos NEts, y que se utilizó como tal en la etapa siguiente, sin más purificación. ESI-MS *m/z* calc. 368.0353, encontrada 369.2 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

[0667] Una mezcla de *rac*-(4*R*,5*R*)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (3250 mg, 8.83 mmol), ácido (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)borónico (2,0 g, 10,64 mmol) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (exceso) en dioxano (80 mL) se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (321 mg, 0,46 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo.* El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y la capa orgánica se filtró a través de Celite (10 g), se lavó con EtOAc y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (40 g de SiO_2, 20 a 40% de EtOAc en heptano, cargado en DCM) dio *rac*-(*4S*,*5R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (1,6 g, 50%) como aceite claro. ^1H NMR (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, encontrada 363.3 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

[0668] Se añadió EtOH (20 mL) a un matraz que contenía *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (300 mg, 0,83 mmol) y Pd/C (900 mg, 0,85 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con EtOH y el filtrado se concentró *in vacuo.* Al residuo se le añadió $Pd(OH)_2$/C (20% en peso, 1 equivalente) y EtOH (20 mL) y la mezcla se desgasificó y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar una mezcla de isómeros de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (300 mg, 99%). ESI-MS *m/z* calc. 364.12976, encontrada 365.1 $(M+1)^+$.

Etapa 7:

[0669] A una solución de una mezcla de isómeros de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (300 mg, 0,82 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió KOt-Bu (380 mg, 3,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró *in vacuo.* El residuo se particionó entre EtOAc y HCl 1M, se separaron las capas y la capa orgánica se pasó por un cartucho separador de fases. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar una mezcla de isómeros del ácido 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carboxílico (220 mg, 79%) como aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 336.09848, encontrada 335.1 $(M-1)^-$.

Etapa 8 y 9:

[0670] A una solución de una mezcla de isómeros de ácido 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carboxílico (220 mg, 0,65 mmol) en DCM (6 mL) se añadió DMF (5 µL, 0,065 mmol) y cloruro de oxalilo (180 µL, 2,06 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró *in vacuo.* El residuo se disolvió en DCM (3 mL) y se añadió gota a gota durante 5 minutos a una solución de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,99 mmol), DMAP (4 mg, 0,033 mmol) y NEt_3 (280 µL, 2,01 mmol) en DCM (5 mL) agitando a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche y se evaporó *in vacuo.* El residuo se disolvió en amoníaco metanólico (7M, 5 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche antes de evaporarse *in vacuo.* La purificación por HPLC preparativa en fase inversa (eluyente básico) dio dos diastereómeros de *rac-4*-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (100 mg en total, 34%) en una proporción 1:1. ESI-MS *m/z* calc. 455.14682, encontrada 456.1 $(M+1)^+$; 454.1 $(M-1)^-$.

Etapa 10:

[0671] Los dos diastereómeros separados de *rac*-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (100 mg, 0.2196 mmol) se purificaron adicionalmente por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 21,2 mm de Regis Technologies para dar isómeros simples de configuración absoluta desconocida:

Primer Isómero de Elución del diastereoisómero 1 (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-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**96**, 16,9 mg). ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, encontrada 456.1 $(M+1)^+$; 454.1 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución del Diastereoisómero 1 (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-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**97**, 16,5 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, encontrada 456.1 $(M+1)^+$; 454.1 $(M-1)^-$.

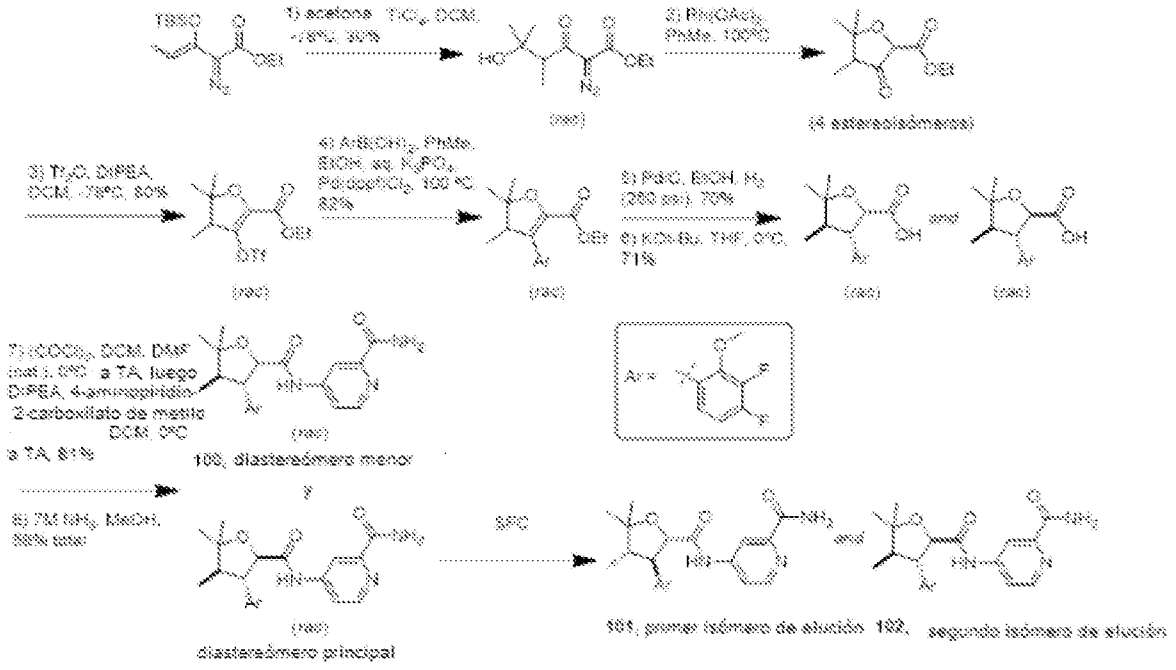
[0672] **Primer Isómero de Elución del Diastereoisómero 2 (rt = 3,34 min):** *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**98**, 17,8 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.84 (s, 1H), 8.41 (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, encontrada 456.1 $(M+1)^+$; 454.1 $(M-1)^-$.

[0673] Segundo Isómero de Elución del Diastereoisómero 2 (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-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**99**, 18,1 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, encontrada 456.1 $(M+1)^+$; 454.1 $(M-1)^-$.

Ejemplo 18

rac-(2*S*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahydrofuran-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**100**), *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (101) y *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**102**).

[0674]



Etapa 1:

[0675] A una solución de acetona (5,3 mL, 71,54 mmol) en DCM (100 mL) agitando a -78 °C se añadió gota a gota TiC14 (12,90 g, 7,5 mL, 68,01 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos antes de añadir gota a gota

una solución de(*E*)-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-diazo-pent-3-enoato de etilo (15 g, 52,738 mmol) en DCM (100 mL). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y se apagó añadiendo $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se diluyó con DCM, se separaron las capas y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0 a 30% EtOAc en hexano) dio *rac-2-diazo-5-hidroxi-4*,5-dimetil-3-oxo-hexanoato de etilo como líquido amarillo pálido. (3,6 g, 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0676] Se calentó una solución de acetato de rodio (II) (64 mg, 0,14 mmol) en tolueno (36 mL) a 100 °C durante 10 minutos, se retiró el calentamiento y se añadió gota a gota una solución de *rac*-2-diazo-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoato de etilo (6,58 g, 28,83 mmol) en tolueno (95 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, después se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar *rac*-4,5,5-trimetil-3-oxo-tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo, que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 3:

[0677] A una solución de rac-4,5,5-trimetil-3-oxo-tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (2,83 g, 14,13 mmol) en DCM (5 mL) agitando a -78 °C se añadió DIPEA (3,1 mL, 17,80 mmol). Se añadió gota a gota durante 20 minutos una solución de anhídrido trífrico (4,20 g, 2,5 mL, 14,89 mmol) en DCM (5 mL). Tras la adición completa, la reacción se diluyó con DCM y agua, las capas se separaron y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo* para dar *rac*-2,2,3-trimetil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (3,76 g, 80%) como líquido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0678] A una solución de *rac-2*,2,3-trimetil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilato de etilo (3,1 g, 8,03 mmol) en tolueno (19 mL) y EtOH (9,5 mL) se añadió ácido (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)borónico (2,1 g, 11,17 mmol) y K_3PO_4 (13 mL de 2 M, 26,00 mmol). La reacción se purgó con argón durante 20 minutos antes de añadir [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (197 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se diluyó en EtOAc (150 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0 a 50% EtOAc en hexano) dio *rac-4*-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,2,3-trimetil-3H-furan-5-carboxilato de etilo (2,16 g, 82%) como líquido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0679] Una solución de *rac*-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,2,3-trimetil-3H-furan-5-carboxilato de etilo (1 g, 3,06 mmol) en EtOH (40 mL) se desgasificó durante 10 min antes de añadir Pd/C (500 mg, 4,70 mmol). La reacción se agitó bajo una presión de 250 psi de hidrógeno durante 16 horas, a temperatura ambiente, después se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 5% de acetato de etilo en hexano) dio una mezcla de isómeros de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (700 mg, 70%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0680] A una solución de una mezcla de isómeros de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (600 mg, 1,83 mmol) en THF (10 mL) agitando a 0 °C se añadió KOt-Bu (862 mg, 7,68 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 9 horas y se apagó añadiendo HCl 2N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0 a 100% EtOAc en hexano) dio una mezcla de isómeros del ácido 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carboxílico (390 mg, 71%).

Etapa 7:

[0681] Se añadió cloruro de oxalilo (105 µL, 1,20 mmol) a una solución de una mezcla de isómeros de ácido 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carboxílico (120 mg, 0,40 mmol) y DMF (5 µL, 0,065 mmol) en DCM (3 mL) agitando a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró *in vacuo.* El residuo se disolvió en DCM (2 mL) y la solución se enfrió a 0 °C antes de añadir 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,66 mmol) y DIPEA (235 µL, 1,35 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche, se dejó templar a temperatura ambiente, se apagó con agua (20 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (12 g de SiO_2, 0 a 15% de MeOH en DCM) dio 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-

tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (140 mg, 81%) como un aceite incoloro, que contenía una mezcla inseparable de diastereómeros. ESI-MS *m/z* calc. 434.1653, encontrada 435.5 $(M+1)^+$; 433.5 $(M-1)^-$.

Etapa 8 y 9:

[0682] Una solución de una mezcla de diastereómeros de 4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (140 mg, 0,32 mmol) en amoníaco metanólico (9 mL de 7 M, 63,00 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0-10% MeOH en DCM) seguida de HPLC preparativa de fase inversa (eluyente básico) dio dos diastereómeros:

Primer diastereoisómero menor de elución: *rac*-(2*R*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**100**, 17 mg, 12%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 420.5 $(M+1)^+$; 418.5 $(M-1)^-$.
Segundo diastereoisómero principal de elución: *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**62** mg, 46%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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.

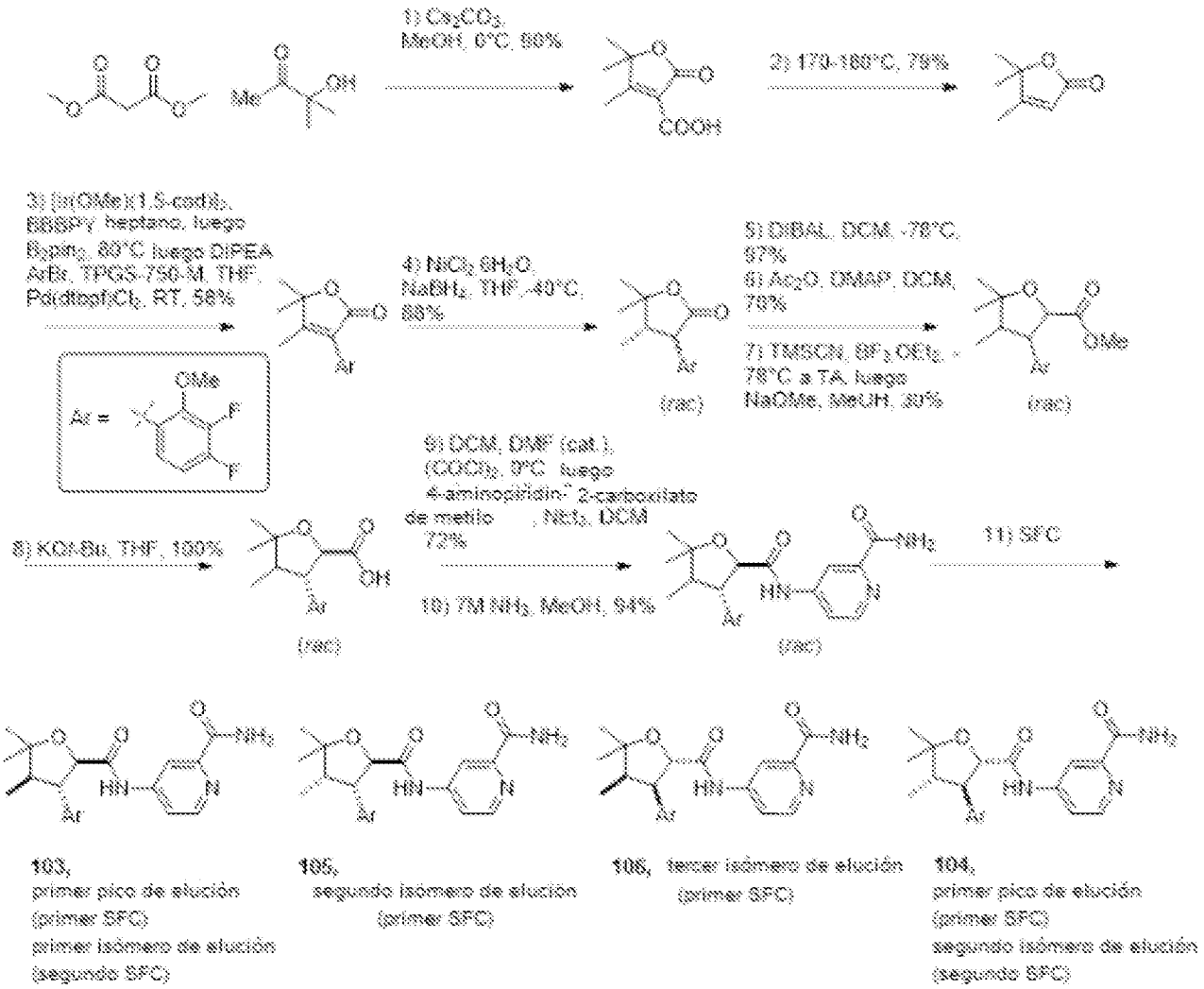
[0683] Los enantiómeros del diasterómero principal *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (62 mg, 0.15 mmol) se separaron por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak AS-H, tamaño de partícula Sum, 25 cm x 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments para dar dos isómeros simples de configuración absoluta desconocida:

Primer Isómero de Elución (rt = 2,09 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**101**, 19 mg, 31%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 420.3 $(M+1)^+$; 418.3 $(M-1)^-$.
Segundo Isómero de Elución (rt = 2,87 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**102**, 16 mg, 26%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 420.3 $(M+1)^+$; 418.3 $(M-1)^-$.

Ejemplo 19

rel-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**103**), *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**104**), *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**105**) y *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**106**)

[0684]



Etapa 1:

[0685] Una solución de 3-hidroxi-3-metil-butan-2-ona (39 g, 381,86 mmol) y propanedioato de dimetilo (25 g, 21,74 mL, 189,23 mmol) en MeOH (550 mL) se enfrió a 0 °C y se agitó bajo nitrógeno. Se añadió Cs_2CO_3 (127 g, 389,79 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió HCl (630 mL de 1 M, 630,00 mmol). La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y, a continuación, se añadió EtOAc (800 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *in vacuo.* El residuo se trituró con n-pentano para dar ácido 4,5,5-trimetil-2-oxo-furan-3-carboxílico (29 g, 90%) como sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.42 (s, 6H) ppm.

Etapa 2:

[0686] El ácido 4,5,5-trimetil-2-oxo-furan-3-carboxílico (17 g, 99,904 mmol) se calentó a 170 °C-180 °C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 15% EtOAc en hexano) dio 4,5,5-trimetilfuran-2-ona (10 g, 79%) como sólido blanquecino. ^{1}H NMR (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, encontrada 127.6 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

[0687] Se desgasificó una mezcla de dímero de (1,5-ciclooctadina)(metoxi)iridio(I) (1,2 g, 1,81 mmol) y 4,4-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina (1,6 g, 5,96 mmol) en n-heptano (50 mL) y se agitó durante 15 min bajo nitrógeno. Se desgasificó una solución de 4,5,5-trimetilfurano-2-ona (15 g, 118,90 mmol) y bis(pinacolato)diborón (31,8 g, 125,23 mmol) en n-heptano (190 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 5 min y después se añadió a la primera solución. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió DIPEA (46,75 g, 63 mL, 361,69 mmol) a una solución de 1-bromo-3,4-difluoro-2-metoxi-benceno (39,8 g, 178,46 mmol) en TPGS-750-M (40,0 g, 40 mL de 2 % p/v, 69,59 mmol) y THF (240 mL) y la mezcla se desgasificó y agitó bajo nitrógeno durante 10 min. Esto

se añadió a la mezcla de reacción enfriada seguido de $PdCl_2$(dtbpf) (3 g, 4,60 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 700 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 3 a 5% EtOAc en hexano) dio 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-furan-2-ona (19 g, 58%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (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, encontrada 269.2 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

[0688] A una solución de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-furan-2-ona (4,2 g, 15,66 mmol) en MeOH (170 mL) y THF (34 mL) agitando a -40 °C se añadió $NiCl_2.6H_2O$ (3,8 g, 15,99 mmol) y $NaBH_4$ (3 g, 79,30 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos antes de añadir $NiCl_2.6H_2O$ (3,8 g, 15,99 mmol) y $_{NaBH4}$ (3 g, 79,30 mmol). Tras la conversión completa, la reacción se apagó añadiendo NH_4Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo* para dar *rac*-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-ona (3,72 g, 88%) en forma de 1.000 µg: 1.4 mezcla de diasterómeros. ESI-MS *m/z* calc. 270.10675, encontrada 271.4 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

[0689] A una solución de rac-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-ona (3,8 g, 14,06 mmol) en DCM (55 mL) agitando a -78 °C se añadió DIBAL (17 mL de 1 M, 17,00 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura hasta que se observó la reacción completa, y después se apagó añadiendo solución saturada de cloruro amónico (20 mL) y sal de Rochelle (solución al 30% p/p). La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se agitó enérgicamente durante 1 h a temperatura ambiente. Las capas se separaron y las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo* para dar *rac-3*-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-ol (3,70 g, 97%), que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 6:

[0690] A una solución de *rac-3*-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-ol (3,7 g, 13,59 mmol) en DCM (40 mL) se añadió DMAP (850 mg, 6,96 mmol) y anhídrido acético (5,3 mL, 56,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se apagó añadiendo solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 mL). La mezcla se agitó enérgicamente durante 30 minutos y luego se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2) dio acetato de *rac*-[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-il] (3,0 g, 70%) como mezcla de estereoisómeros. Datos para el diastereómero deseado: ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 256.6 $(M-OAc)^+$.

Etapa 7:

[0691] A una solución de acetato de *rac*-[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-ilo] (3 g, 9,544 mmol) en DCM (90 mL) agitando a -78 °C se añadió cianuro de trimetilsililo (3,3 mL, 24,75 mmol) y dietiloxonio(trifluoro)boranuuro (3,7 mL, 29,98 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y luego se dejó templar a temperatura ambiente. Una vez completada, la mezcla se apagó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *in vacuo.* El residuo se disolvió en DCM, se filtró a través de Celite y se concentró *in vacuo.* Se añadió NaOMe (30 mL de 0,5 M en metanol, 15,00 mmol) al residuo y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche antes de apagarse añadiendo una solución saturada de ácido cítrico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la conversión completa del amidato y, a continuación, se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo* para dar *rac-3*-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (900 mg, 30%), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 314.13297, encontrada 315.6 $(M+1)^+$.

Etapa 8:

[0692] A una solución de *rac-3*-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (440 mg, 1,40 mmol) en THF (5,4 mL) se añadió *KOt-Bu*(630 mg, 5,61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se apagó añadiendo agua y la capa acuosa se lavó con DCM. La fase acuosa se acidificó con HCl 1M y se extrajo con DCM. La capa orgánica se evaporó *in vacuo* para dar ácido *rac*-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carboxílico (420 mg, 100%) en una solución de 1.000 mg: Relación de diastereómeros de 1,4. ESI-MS *m/z* calc. 300.1173, encontrada 299.6 $(M-1)^-$.

Etapa 9:

[0693] A una solución de ácido *rac-3*-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carboxílico (105 mg,

0,35 mmol) en DCM (1,2 mL) agitando a 0 °C se añadió DMF (3 µL, 0,039 mmol) y cloruro de oxalilo (65 µL, 0,75 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró *in vacuo.* El residuo se disolvió en DCM (600 µL) y la solución resultante se añadió a una solución de 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (64 mg, 0,42 mmol) y NEt_3 (68 µL, 0,49 mmol) en DCM (600 µL) agitando a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas, se apagó añadiendo agua (1 gota) y MeOH (2 mL), y la solución se concentró *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2) dio *rac-4*-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (110 mg, 72%). ESI-MS *m/z* calc. 434.1653, encontrada 435.5 $(M+1)^+$; 433.6 $(M-1)^-$.

Etapa 10:

[0694] Se disolvió *rac*-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (110 mg, 0,2532 mmol) en amoníaco metanólico (6 mL de 4 M, 24,00 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente. Tras la conversión completa, la mezcla se concentró *in vacuo* para dar *rac-4*-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (100 mg, 94%) como mezcla de diasterómeros. ESI-MS m/z calc. 419.16565, encontrada 420.5 $(M+1)^+$; 418.7 $(M-1)^-$.

Etapa 11:

[0695] La *rac-4*-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (85 mg, 0,20 mmol) se separó por SFC quiral usando una columna Lux i-Cellulose-5, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 10 mm de Phenomenex, Inc. para dar:

Primeros Isómeros de Elución (rt = 4.84 min): una mezcla de *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**103**) y *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**104**), que necesitaron separación adicional.
Segundo Isómero de Elución (rt = 5,23 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**105**, 10,2 mg). ^{1}H NMR (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, encontrada 420.6 $(M+1)^+$; 418.5 $(M-1)^-$.
Tercer Isómero de Elución (rt = 5,67 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**106**, 14,4 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (broad 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, encontrada 420.6 $(M+1)^+$; 418.6 $(M-1)^-$.

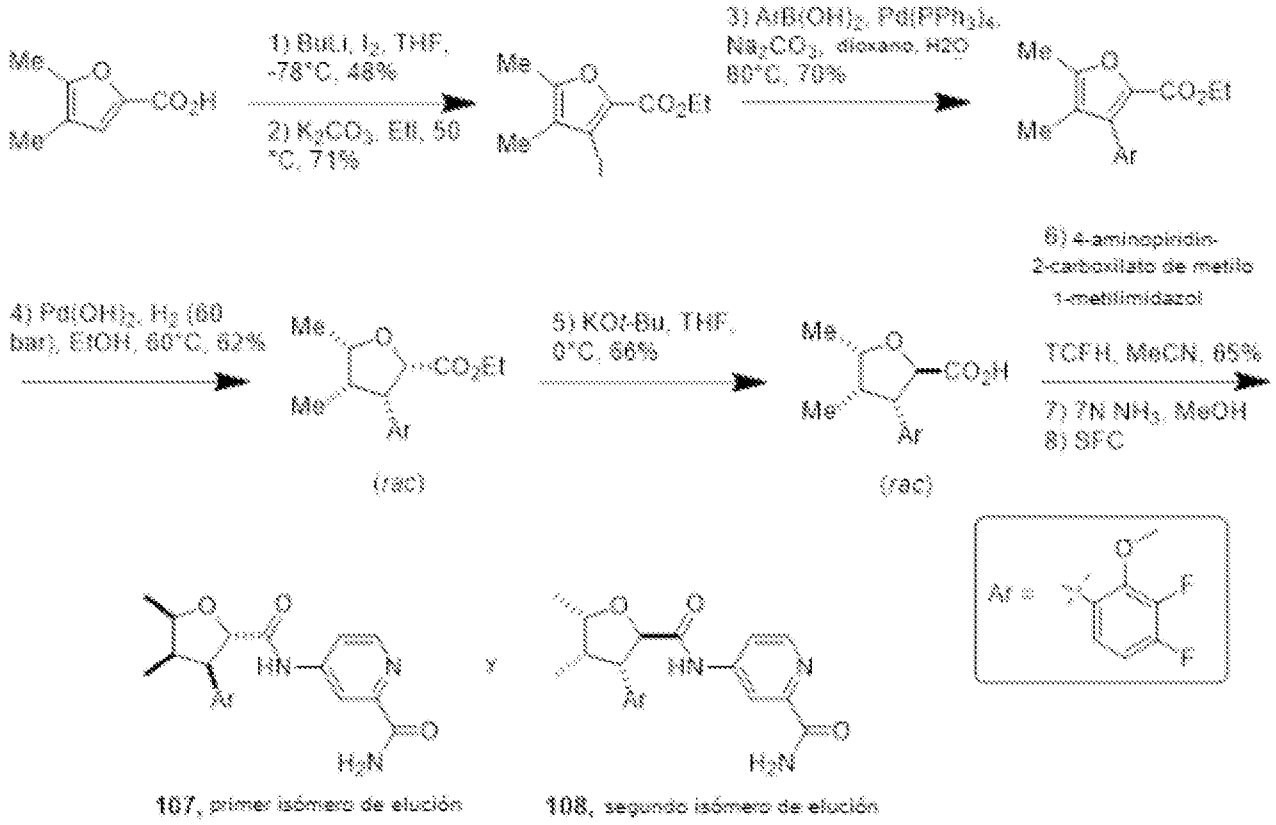
[0696] El primer pico de elución se separó adicionalmente por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak AS-H, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

Primer Isómero de Elución (rt = 2,27 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**103**, 6 mg). ^{1}H NMR (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, encontrada 420.6 $(M+1)^+$; 418.5 $(M-1)^-$.
Segundo Isómero de Elución (rt = 3,22 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**104**, 5,4 mg). ^{1}H NMR (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, encontrada 420.6 $(M+1)^+$; 418.5 $(M-1)^-$.

Ejemplo 20

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**107**) y *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**108**)

[0697]



Etapa 1:

[0698] A una solución de ácido 4,5-dimetilfurano-2-carboxílico (1 g, 7,14 mmol) en THF (15 mL) agitando a -78 °C se añadió *n*-BuLi (6,56 mL de 2,5 M, 16,40 mmol) gota a gota. La solución se agitó a esta temperatura durante 30 minutos antes de añadir una solución de I_2 (2,35 g, 9,26 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre MTBE (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se desechó y la acuosa se acidificó a pH 2 añadiendo HCl 1 N y se extrajo con MTBE (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo* para dar ácido 3-yodo-4,5-dimetil-furan-2-carboxílico (950 mg, 48%), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 265.944, encontrada 265.3 $(M-1)^-$.

Etapa 2:

[0699] A una solución de ácido 3-yodo-4,5-dimetil-furan-2-carboxílico (900 mg, 3,38 mmol) en DMF (5 mL) se añadió K_2CO_3 (1,40 g, 10,13 mmol) y yodoetano (811 µL, 10,14 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y repartirse entre MTBE (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (20 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (12 g SiO_2, 0 a 100% EtOAc en éter de petróleo) dio 3-yodo-4,5-dimetil-furan-2-carboxilato de etilo (800 mg, 71%) como sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 293.97528, encontrada 295.3 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

[0700] A una solución de 3-yodo-4,5-dimetil-furan-2-carboxilato de etilo (700 mg, 2,38 mmol) en dioxano (6 mL) se añadió ácido (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)borónico (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) y agua (2 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (12 g SiO_2, 0 a 100% EtOAc en éter de petróleo) dio 3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-furan-2-carboxilato de etilo (520 mg, 70%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 311.4 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

[0701] Se hizo circular una solución de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetilfurano-2-carboxilato de etilo (350 mg, 1.128 mmol) en etanol (2 mL) se hizo circular a través de un cartucho catalizador de $Pd(OH)_2$ de 70 mm en un aparato de cubo en H a 60 °C bajo 60 bares de presión de hidrógeno durante 48 horas antes de concentrarse *in vacuo* para dar *rac*-(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (245 mg, 62%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 315.4 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

[0702] A una solución de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (400 mg, 1,27 mmol) en THF (5 mL) agitando a 0 °C se añadió KOt-Bu (428 mg, 3,81 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos antes de diluirla en MTBE (5 mL) y apagarla añadiendo 1 M HCl. La capa acuosa se extrajo con MTBE (5 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carboxílico (270 mg, 66%) en forma de aceite. ESI-MS *m/z* calc. 286.10165, encontrada 285.4 $(M-1)^-$.

Etapa 6:

[0703] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carboxílico (100 mg, 03493 mmol) en MeCN (2 mL) se añadió 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (63 mg, 0,41 mmol), 1-metilimidazol (100 µL, 1,26 mmol) y TCFH (117 mg, 0,42 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (95 mg, 65%) como sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 420.1497, encontrada 421.5 $(M+1)^+$.

Etapas 7 y 8:

[0704] A una solución de *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (95 mg, 0,23 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió amoniaco metanólico (322 µL de 7 M, 2,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de concentrarse *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida.

[0705] La *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida se separó por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak AS-H, tamaño de partícula Sum, 25 cm x 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

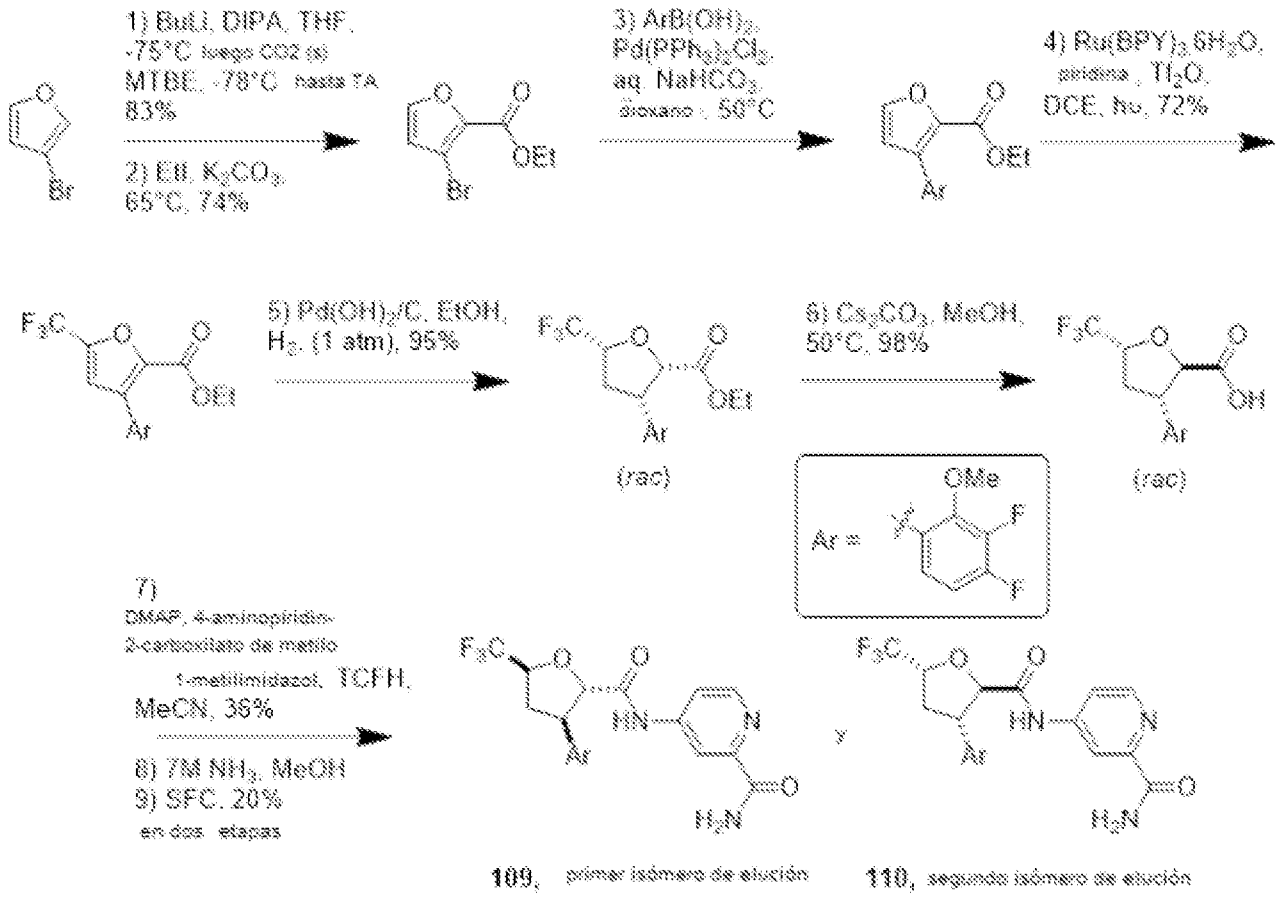
Primer Isómero de Elución (rt = 1,84 min): *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**107**, 28 mg, 29%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.96 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 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, encontrada 406.3 $(M+1)^+$.

Segundo Isómero de Elución (rt = 3,28 min): *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**108**, 28 mg, 30%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 406.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 21

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**109**) y *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**110**)

[0706]



Etapa 1:

[0707] A una solución de diisopropilamina (2,3 mL, 16,41 mmol) en THF (15 mL) agitando a -78 °C se añadió butilitio (6 mL de 2,5 M, 15,00 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 30 minutos antes de añadir gota a gota una solución de 3-bromofurano (2 g, 13,61 mmol) en THF (10 mL), manteniendo de nuevo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos antes de añadirla lentamente a una mezcla preenfriada (a -78 °C) de hielo seco (600 mg, 13,63 mmol) y MTBE (25 mL). Se añadió más hielo seco durante la adición. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas antes de añadirla cuidadosamente a agua (50 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (x 2). La fase acuosa se acidificó a pH 3 con HCl 1 M y se extrajo de nuevo con MTBE (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido 3-bromofuran-2-carboxílico (2,17 g, 83%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H) ppm.

Etapa 2:

[0708] A una solución de ácido 3-bromofuran-2-carboxílico (2,17 g, 11,36 mmol) en DMF (25 mL) se añadió carbonato potásico (4,7 g, 34,01 mmol) y etilioduro (2,7 mL, 33,76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 40 minutos, después se dejó enfriar y se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc y el filtrado se diluyó con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (x 5), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se disolvió en EtOAc y se adsorbió sobre tierra de diatomeas (Telos nm). La purificación por cromatografía flash (24 g de SiO_2, 0 a 50% de EtOAc en heptano) dio 3-bromofuran-2-carboxilato de etilo (1,8322 g, 74%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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:

[0709] Una mezcla de 3-bromofuran-2-carboxilato de etilo (1,55 g, 7,08 mmol), ácido (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)borónico (1,45 g, 7,72 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (98 mg, 0,14 mmol) y $NaHCO_3$ (5 mL) en dioxano (20 mL) se calentó a 50 °C durante 1 hora antes de enfriarse a temperatura ambiente y diluirse con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se disolvió en EtOAc y se adsorbió sobre tierra de diatomeas (Telos nm). La

purificación por cromatografía flash (24 g de SiO_2, 0 a 20% de EtOAc en heptano) dio 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)furano-2-carboxilato de etilo (1,5105 g, 76%) como aceite claro. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 283.4 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

[0710] A una solución de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)furan-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,71 mmol) en DCE (25 mL) se añadió hexahidrato de tris(2,2'-bipiridil)dicloroRutenio(II) (11 mg, 0,015 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se añadió piridina (172 µl, 2,13 mmol) seguida de trifluorometilsulfonato de trifluorometanosulfonilo (358 µl, 2,13 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla se irradió con LED azules (fotorreactor M2 de Penn PhD y el LED azul Hepatochem) durante 2 horas agitando a temperatura ambiente (100 rpm). Este proceso se repitió 13 veces, y las mezclas crudas se combinaron para su elaboración. La mezcla combinada se lavó con agua y salmuera y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (24 g de SiO_2, 0 a 20% de EtOAc en heptano) dio 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)furano-2-carboxilato de etilo (2,39 g, 72%) como un aceite claro que se solidifica al reposar. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 351.4 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

[0711] Una solución de 3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)furano-2-carboxilato de etilo (2,29 g, 6,538 mmol) en etanol (200 mL) se añadió a $Pd(OH)_2$/C (920 mg de 20 % p/p, 1,310 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. La mezcla se agita a presión de globo de hidrógeno durante 18 horas antes de añadir más $Pd(OH)_2$ (920 mg de 20 % p/p, 1,310 mmol), desgasificar la mezcla con nitrógeno y agitar a presión de globo de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de celita, se lavó con etanol y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2S,3S,SR)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (3,2 g, 95%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 355.0 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

[0712] A una solución de rac-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (3,2 g, 6,233 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió carbonato de cesio (4 g, 12,28 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 16 horas antes de concentrarla *in vacuo.* El residuo se particionó entre EtOAc y HCl 1M, las capas se separaron y la capa orgánica se pasó por un separador de fases y se concentró *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (1,9947 g, 98%) como aceite amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 325.0 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

[0713] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (80 mg, 0,25 mmol) en MeCN (3 mL) se añadió 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (44 mg, 0,29 mmol). Se añadieron 1-metilimidazol (70 mg, 0,8526 mmol) y TCFH (82 mg, 0,29 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (70 mg, 36%), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 460.10577, encontrada 461.6 $(M+1)^+$.

Etapas 8 y 9:

[0714] A una solución de *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (50 mg, 0,11 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió amoníaco metanólico (155 µL de 7 M, 1 .1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida.

[0715] La *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida se separó por SFC quiral usando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula Sum, 25 cm x 21,2 mm de Regis Technologies para dar dos enantiómeros simples de configuración absoluta desconocida:

Primer Isómero de Elución (rt = 0,75 min): *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-

(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**109,** 5 mg, 10%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 446.5 $(M+1)^+$.
Segundo Isómero de Elución (rt = 1,15 min): *rel*-(*2R,3S,5R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**110,** 5 mg, 10%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 446.5 $(M+1)^+$.

[0716] Los siguientes compuestos se hicieron usando el método descrito en el Ejemplo 21, excepto que el ácido (4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)borónico se usó como compañero de acoplamiento en la etapa 3 de acoplamiento Suzuki y las condiciones usadas para la etapa 7 de formación de amida son similares a las usadas en la etapa 4 del Ejemplo 14:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
111	*rel*-(*2S,3R,5S*)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamida	ESI-MS *m/z* calc. 441,13116, experimental 442,5 $(M+1)^+$; 440,6 $(M-1)^-$; tiempo de retención: 2,95 minutos	

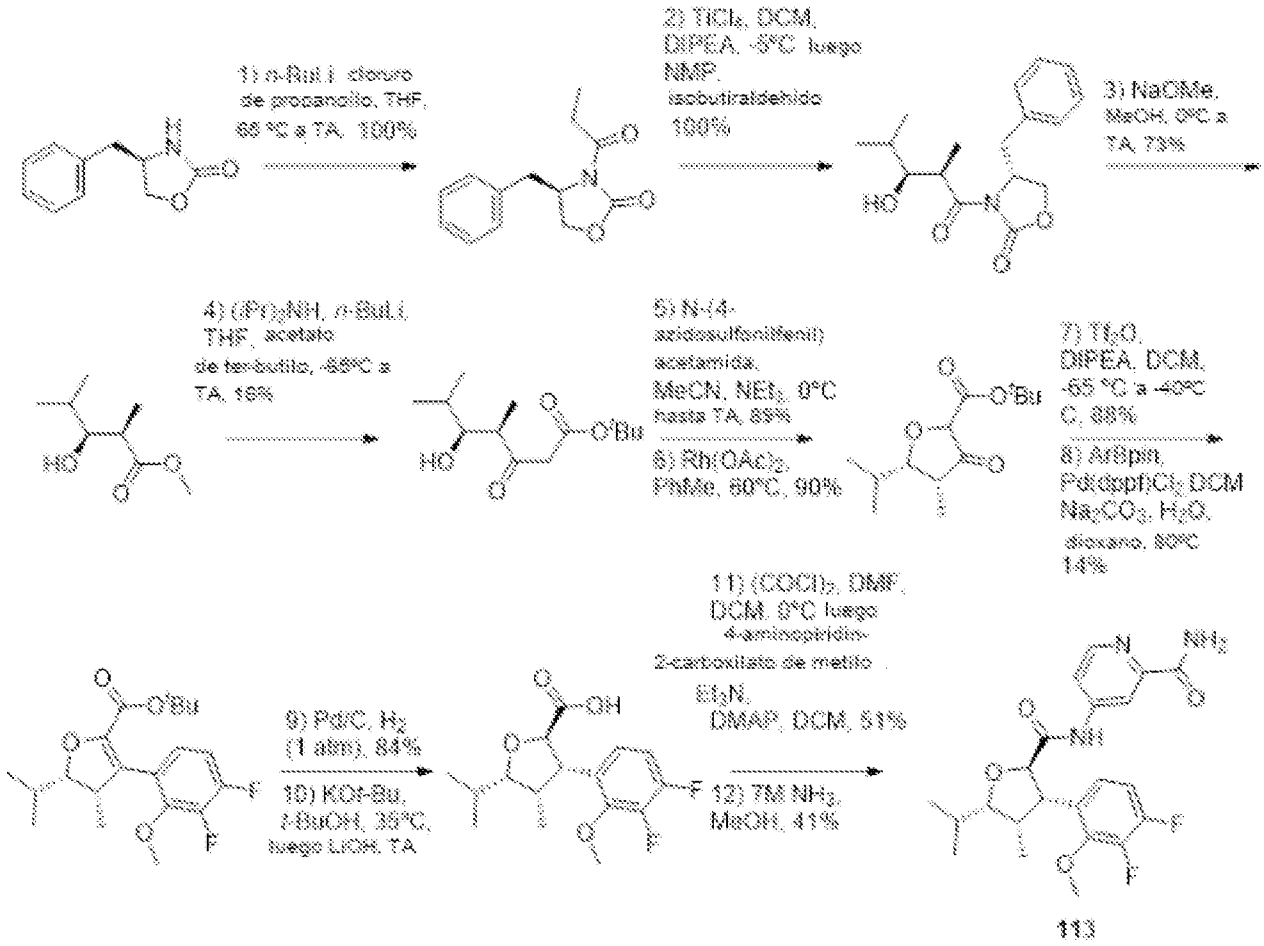
(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	(primer isómero de elución por SFC en columna (R,R)–Whelk–O1, rt = 0,82 min)		
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–carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna (R,R)–Whelk–O1, rt = 1,38 min)	ESI–MS *m/z* calc. 441,13116, experimental 442,3 (M+1)$^+$; 440,3 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 2,96 minutos	^{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.

Ejemplo 22

4-[[(*2R,3S,4S,5S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(113)**

[0717]



Etapa 1:

[0718] A una solución de (4R)-4-benciloxazolidin-2-ona (29,7 g, 164,26 mmol) en THF (297 mL) enfriada a -65 °C se añadió n-BuLi (65,7 mL de 2,5 M, 164,2 mmol) gota a gota, manteniendo la temperatura a -65 °C. La mezcla resultante se agitó a -65 °C durante 30 min antes de añadir gota a gota cloruro de propanoilo (17,059 g, 16,247 mL, 180,69 mmol). La mezcla se agitó a -65 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se apagó añadiendo solución acuosa saturada de NH_4Cl (300 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (300 mL) y salmuera (200 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron *in vacuo* para dar (4*R*)-4-bencil-3-propanoil-oxazolidin-2-ona (39 g, 100%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-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* masa calc. 233.105, encontrada, 233.95 $[M+1]^+$.

Etapa 2:

[0719] A una solución de (4R)-4-bencil-3-propanoil-oxazolidin-2-ona (13,12 g, 56,25 mmol) en DCM (130 mL) enfriada a 0 °C se añadió tetracloruro de titanio (59 mL de 1 M en DCM, 59,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min antes de añadir DIPEA (8,1620 g, 11 mL, 63,15 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 40 min. Se añadió NMP (5,5512 g, 5,4 mL, 55,999 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de añadir isobutiraldehído (4,2660 g, 5,4 mL, 59,16 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se apagó con una mezcla de agua (50 mL) y solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL) y se extrajo con DCM (3 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0 a 20% EtOAc a hexano) dio (*4R*)-4-bencil-3-[(*2R,3S*)-3-hidroxi-2,4-dimetil-pentoil]oxazolidin-2-ona (16 g, 86%) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-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, encontrada 306.05 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

[0720] A una solución de (4*R*)-4-bencil-3-[(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2,4-dimetil-pentanoil]oxazolidin-2-ona (100 g, 301,27 mmol) en MeOH (750 mL) agitando a 0 °C se añadió metóxido sódico (19,609 g, 83 mL de 25 % p/p en metanol, 90,74 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de apagarla con solución acuosa saturada de NH_4Cl (300 mL) y extruir la capa acuosa con DCM (3 × 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO_2, 10 a 20% de éter dietílico en hexano) dio (2R,3S)-3-hidroxi-2,4-dimetil-pentanoato de metilo (40,24 g, 73%) como un líquido incoloro, que contenía un 12% de hexano en peso. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-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:

[0721] A una solución de diisopropilamina (67,146 g, 93 mL, 663,56 mmol) en THF (1 L) enfriada a -65 °C se añadió *n*-BuLi (228 mL de 2,5 M en hexanos, 570 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a -65 °C antes de añadir gota a gota una solución de acetato *de terc*-butilo (66,143 g, 77 mL, 569,42 mmol) en THF (100 mL) seguida de una solución de (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2,4-dimetil-pentanoato de metilo (40 g, 189,75 mmol) en THF (100 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a -50 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se apagó añadiendo agua helada (800 mL) y se extrajo con DCM (3 × 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (500 mL), agua (2 × 500 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash de fase inversa (SiO_2 C18, acetonitrilo/agua 0 a 60%) dio (*4R,5S*)-5-hidroxi-4,6-dimetil-3-oxo-heptanoato de *terc-butilo*(7,95 g, 16%) como aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-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:

[0722] A una solución de N-(4-azidosulfonilfenil)acetamida (10,33 g, 43,00 mmol) en acetonitrilo (160 mL) se añadió (4*R*,5*S*)-5-hidroxi-4,6-dimetil-3-oxo-heptanoato de *terc*-butilo (7,9 g, 30,72 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (9,29 g, 12,8 mL, 91,84 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche antes de concentrarla. La purificación por cromatografía flash dio (4*R*,5*S*)-2-diazo-5-hidroxi-4,6-dimetil-3-oxo-heptanoato *de terc-butilo*(7,58 g, 89%) como aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-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, encontrada 271.1 $(M+1)^+$.

Etapa 6:

[0723] A una suspensión de acetato de rodio (II) (134 mg, 0,30 mmol) en tolueno (25 mL) agitando a 60 °C se añadió una solución de (4*R*,5*S*)-2-diazo-5-hidroxi-4,6-dimetil-3-oxo-heptanoato de *terc-butilo*(8,63 g, 30,33 mmol) en tolueno (78 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con papel de filtro y se concentró *in vacuo* para dar (4*R*,5*S*)-5-isopropil-4-metil-3-oxo-tetrahidrofurano-2-carboxilato de *terc*-butilo (7,34 g, 90%) como aceite amarillo claro.

Etapa 7:

[0724] A una solución de (4*R*,5*S*)-5-isopropil-4-metil-3-oxo-tetrahidrofurano-2-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,06 mmol) en DCM (15 mL) agitando a -65 °C se añadió DIPEA (1,1 mL, 6,32 mmol) y trifluorometilsulfonato de trifluorometanosulfonilo (0,45 mL, 2,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -65 °C antes de añadir más trifluorometilsulfonato de trifluorometanosulfonilo (0,45 mL, 2,66 mmol). La mezcla se agitó a -60 °C durante 1 hora y después se añadieron más DIPEA (0,4 mL, 2,30 mmol) y trifluorometilsulfonato de trifluorometanosulfonilo (0,45 mL, 2,66 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -60 °C y 1 hora a -40 °C. La mezcla se apagó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron *in vacuo.* El residuo se disolvió en EtOAc (30 mL) y se lavó con HCl 1M (3 × 30 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar (2*S*,3*R*)-2-isopropil-3-metil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,3-dihidrofurano-5-carboxilato de *terc*-butilo (676 mg, 88%) como aceite marrón, que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 8:

[0725] Una mezcla de (2*S*,3*R*)-2-isopropil-3-metil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,3-dihidrofurano-5-carboxilato de *terc*-butilo crudo (676 mg, 1,81 mmol), 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (731 mg, 2,71 mmol) y carbonato sódico (478 mg, 4,51 mmol) en dioxano (13,5 mL) y agua (3,5 mL) en un reactor de vidrio a presión se desgasificó burbujeando argón a través de él durante 15 min. A continuación se añadió $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (206 mg, 0,2523 mmol) y se selló el reactor. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche antes de enfriarla a temperatura

ambiente, diluirla con EtOAc (20 mL), filtrarla a través de celita y concentrarla *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash dio (2*S*,3*S*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-isopropil-3-metil-2,3-dihidrofurano-5-carboxilato de *terc*-butilo (107 mg, 14%) como aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, Cloroformo-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 NMR (376 MHz, Cloroformo-d) δ -136.92 - -137.21 (m), -155.04 - -155.40 (m) ppm.

Etapa 9:

[0726] Se añadió etanol (3,5 mL) a una mezcla de (*2S,3S*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2-isopropil-3-metil-2,3-dihidrofurano-5-carboxilato de *terc*-butilo (118 mg, 0,32 mmol) y Pd/C (Degussa, húmedo, 350 mg, 0,33 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 4 días antes de filtrarla a través de celita y lavarla con EtOAc. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar (*2S,3S,4S,5S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 84%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0727] Se mezclaron (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,27 mmol) y *terc-butóxido de pot*asio (60 mg, 0,53 mmol) en *terc*-butanol (2,6 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 1 hora, la reacción se calentó a 35 °C. Tras 2 horas a esta temperatura, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió LiOH (400 µl de 2 M, 0,80 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se apagó con HCl acuoso 1 M. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener ácido (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carboxílico (100 mg) como sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 11:

[0728] A una solución de ácido (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carboxílico (100 mg, 0,3181 mmol) en DCM (3 mL) agitando a 0 °C se añadió DMF (5 µL, 0,065 mmol) y cloruro de oxalilo (90 µL, 1,03 mmol). Tras 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó en DCM (2 mL) y la solución se añadió gota a gota a una solución de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (75 mg, 0,4929 mmol) y Et_3N (300 µL, 2,15 mmol) en DCM (1,5 mL) agitando a 0 °C. Se añadió DMAP (5 mg, 0,041 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 10 min antes de calentarse a temperatura ambiente y agitarse durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de HCl 1 M, la capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo* directamente sobre sílice. La purificación mediante cromatografía flash (24 g de SiO_2, 0 a 100% de EtOAc en gasolina) dio 4-[[(*2R,3S,4S,5S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (73 mg, 51%). ESI-MS *m/z* calc. 448.18097, encontrada 449.2 $(M+1)^+$; 447.3 $(M-1)^-$.

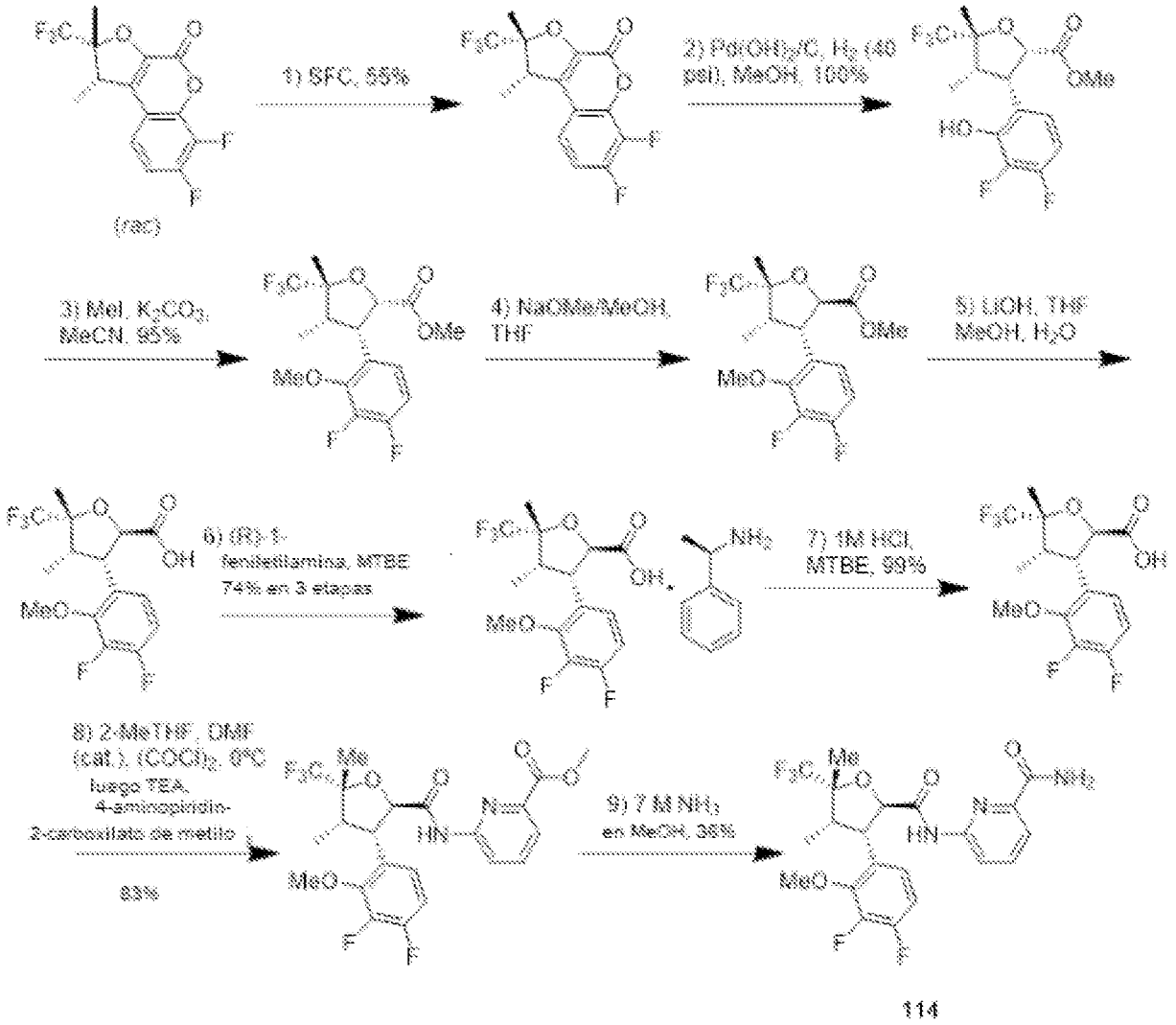
Etapa 12:

[0729] El 4-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (73 mg, 0,1628 mmol) se agitó en amoniaco metanólico (5 mL de 7 M, 35,00 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak AS-H (tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 10 mm de Daicel) en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments para eliminar un diastereómero menor y dar 4-[(*2R,3S,4S,5S*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (113, 30.5 mg, 41%). ^{1}H NMR (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, encontrada 434.2 $(M+1)^+$; 432.3 $(M-1)^-$.

Ejemplo 23

6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(114)**

[0730]



Etapa 1:

[0731] rac-(1S,2R)-6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1,*2-dihidro-4H-furo*[2,*3-c*]cromen-4-ona (1348 g, 4,366 mol) se separó por SFC quiral utilizando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 15 cm × 3 cm de Regis Technologies en un instrumento MultiGram III SFC de Berger Instruments para dar:

Primer Isómero de Elución (rt = 1,85 min): (1*R*,2*S*)-6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1,*2-dihidro-4H-furo*[2,*3-c*]cromen-4-ona (sólo se recogió una muestra analítica). ^{1}H NMR (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, encontrada 321.3 $(M+1)^+$; 319.4 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución (rt = 2,38 min): (*1S,2R*)-6,7-Difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1,2-dihidro-4*H*-furo[2,3-*c*]cromen-4-ona (366.99 g, 26%). ^{1}H NMR (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, encontrada 321.4 $(M+1)^+$; 319.4 $(M-1)^-$.

Etapa 2:

[0732] Una solución de (1*S*,2*R*)-6,7-Difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1,*2-dihidro-4H-furo*[2,3-c]cromen-4-ona (0,89 kg, 2,78 mol) y 20% de hidróxido de paladio sobre carbono (50% húmedo, 0,39 kg, 0,278 mol) en MeOH (12 L) se agitó bajo una presión de 40 psi de hidrógeno durante la noche. Se observó un aumento de la temperatura de reacción hasta 37 °C tras reaccionar durante toda la noche y la mezcla se enfrió hasta 24 °C y se continuó la hidrogenación durante un total de 48 horas. La mezcla se filtró a través de celita, se lavó con MeOH (20 L) y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en tolueno (4 L), se concentró *in vacuo* y se repitió el proceso. El residuo se secó al vacío a 40 °C durante la noche para dar (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (1,0 kg al 91% de pureza, 100%) como sólido beige. ^{1}H NMR (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:

[0733] Se añadieron secuencialmente carbonato potásico (2,0 kg, 14,4 mol) y yodometano (800 mL, 12,8 mol) a una solución de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (1 .0 kg, 2,82 mol) en acetonitrilo (10 L) bajo agitación con nitrógeno a temperatura ambiente. Tras agitar toda la noche, se añadió iodometano (120 mL, 2 mmol). Tras agitar toda la noche, se añadió iodometano (60 mL, 0,85 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE (30 L), se trató con celita (1 kg) y se filtró a través de un lecho de celita (1 kg) lavando con MTBE (10 L). El filtrado se filtró una segunda vez a través de celita (1 kg) lavando con MTBE (4 L) y el filtrado se concentró *in vacuo.* El residuo se disolvió en tolueno (4 L), se concentró *in vacuo* y se repitió el proceso. El residuo se secó al vacío a 40 °C durante la noche para dar (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (0,99 kg al 90% de pureza, 95%) como sólido marrón. ^{1}H NMR (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 y 5:

[0734] Se añadió metóxido sódico (25% en metanol, 65 mL, 0,28 mol) a una solución de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (0,98 kg, 2,66 mol) en THF (10 L) agitando a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Tras 5 horas, se añadieron secuencialmente MeOH (1 L), agua (1 L) e hidróxido de litio monohidratado (0,168 kg, 4,0 mol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1M (4,4 L, 4,4 mol) y después se extrajo con MTBE (20 L). La capa acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (2 × 5 L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 L), se secaron (Na_2SO_4) y después se trataron con carbón activado (50 g, 5% p/p) con agitación durante 1 h. La mezcla se filtró a través de celita, se lavó con MTBE (2 × 4 L) y el filtrado se concentró *in vacuo.* El residuo se disolvió en tolueno (4 L) y se concentró *in vacuo,* después se disolvió en MTBE (4 L) y se concentró *in vacuo* de nuevo para dar ácido (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (1,06 kg con una pureza del 77,7%) como un aceite ámbar, que se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 6:

[0735] El ácido (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico crudo (2,09 kg al 77% de pureza, 4,54 mol) se disolvió en MTBE (25 L) en un reactor Chemglass de 100 L y se agitó a 84 rpm a temperatura ambiente. Se añadió al reactor una mezcla de (*R*)-1-feniletilamina (0,704 kg, 5,81 mol) y MTBE (2 L), seguida de MTBE adicional para dar un volumen total de 30 L en el reactor. Transcurridas 2 horas, se añadió MTBE (2 L) a la reacción y, tras un total de 3,5 horas, se filtró la mezcla y se lavó con MTBE (2 L). El reactor se enjuagó con MTBE (4 L), que se utilizó para enjuagar los sólidos, que se comprimieron y secaron en el embudo Büchner durante 2 horas. La torta de producto sólido se aflojó y después se secó bajo una corriente de nitrógeno y al vacío durante la noche en el embudo Büchner. Los sólidos aislados se secaron en un horno de convección a 40 °C durante 24 horas para dar la sal (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-Difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílica del ácido*(R)*-1-feniletan-1-amina (1,86 kg al 95,7% de pureza, 74% en 3 etapas) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR, 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:

[0736] A una suspensión de sal de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (*1R*)-1-feniletanamina (10,6 g, 22,29 mmol) en MTBE (250 mL) se añadió HCl (200 mL de 2 M, 400,0 mmol). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (200 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar ácido (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (8,4 g, 99%) en forma de aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0737] A una solución enfriada con hielo de ácido (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (63 mg, 0.1672 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (0,6 mL) se añadió DMF (1,8880 mg, 2 µL, 0,0258 mmol) seguido de la adición cuidadosa de cloruro de oxalilo (37,830 mg, 26 µL, 0,2980 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (0,6 mL). A esto se añadió 6-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (25 mg, 0,1643 mmol) y trietilamina (34,122 mg, 47 µL, 0,3372 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se apagó con agua (5 mL) y se particionó con acetato de etilo (10 mL).

Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (Biotage Isolera, cartucho flash SiliaSep 25 µm Silicycle de 12 g, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) dio metil 6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato (72 mg, 83%) como un aceite vítreo amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, encontrada 489.14 $(M+1)^+$.

Etapa 9:

[0738] Una solución de 6-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (72 mg, 0,1388 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante una noche después se concentró *in vacuo* para dar un aceite incoloro. Purificación por cromatografía flash (Biotage Isolera, cartucho flash SiliaSepC18 Monomeric 25 µm Silicycle de 12 g, 30 a 90% de acetonitrilo con 0,1% de hidróxido de amonio en agua con 0,1% de hidróxido de amonio). Las fracciones que contenían producto se liofilizaron para dar 6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(114,** 24,5 mg, 36%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, encontrada 474.15 $(M+1)^+$.

[0739] Los siguientes compuestos se hicieron usando el método descrito en el Ejemplo 23, excepto que se usaron diferentes compañeros de acoplamiento en la etapa 8 de acoplamiento de amida:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
117	6-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-	ESI-MS *m/z* calc. 474,1326, experimental 475,48	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,64 (s, 1H), 9,17 (d, J = 0,5 Hz,

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]pirazin–2–carboxamida	(M+1)+; tiempo de retención: 2,4 minutos	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–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 473,1374, experimental 474,46 (M+1)+; tiempo de retención: 2,24 minutos	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–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–metil–piridin–2–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 487,153, experimental 488,13 (M+1)+; tiempo de retención: 2,54 minutos	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–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

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			= 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.
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–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 473,1374, experimental 474,1 (M+1)+; tiempo de retención: 2,37 minutos	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–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–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 474,1326, experimental 475,17 (M+1)+; tiempo de retención: 2,3 minutos	^{1}HRMN (400 MHz, cloroformo–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 =

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			1,8 Hz, 3H), 2,77–2,69 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,78 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ppm.

[0740] El siguiente compuesto se hizo usando un método similar al descrito en el Ejemplo 23, excepto que se usó 4-amino-5-fluoropiridina-2-carboxilato de etilo como compañero de acoplamiento en la etapa 8 de formación de amida en lugar de 6-aminopiridina-2-carboxilato de metilo y en la etapa 9, el producto se purificó adicionalmente por MDAP (XBridge C18, 19 × 150 mm, 5 µm) usando acetonitrilo y agua que contenía 0,1% de hidróxido de amonio (30-80% durante 10 minutos) antes de liofilizar:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 491,128, experimental 492,1 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 2,57 minutos	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–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.

[0741] El siguiente compuesto se hizo usando un método similar al descrito en el Ejemplo 23, excepto que se omitió la etapa 9 y se usó 5-amino-2-fluorobenzamida como socio de acoplamiento en la etapa 8:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 490,1327, experimental 491,43 (M+1)+; tiempo de retención: 2,5 minutos	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–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.

[0742] El siguiente compuesto se hizo usando un método similar al descrito en el Ejemplo 23, excepto que se usó 5-deuterio-4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-aminopiridina-2-carboxilato de metilo en la Etapa 8. La purificación se realizó mediante cromatografía en fase normal (Biotage Isolera, 12 g, cartucho flash SiliaSep 25 µm Silicycle) utilizando heptano-acetato de etilo (0 a 100%).

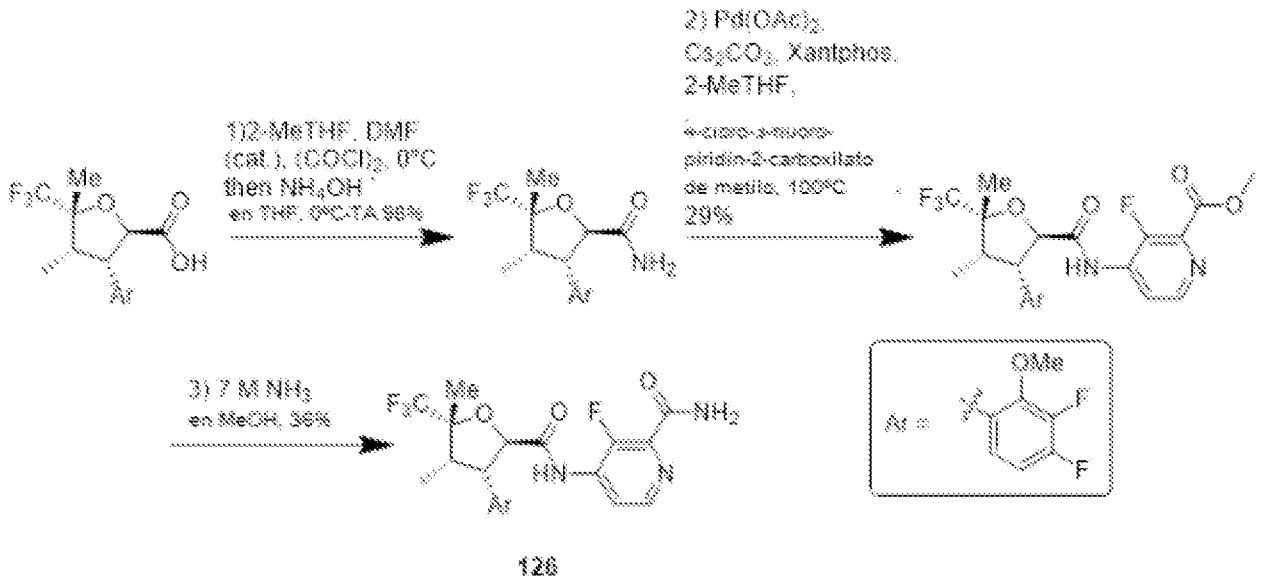
Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
124	5–deuterio–4–[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)–3–(3,4–difluoro–2–metoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 474,1437, experimental 475,15 (M+1)+; tiempo de retención: 2,51 minutos	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–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),

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			2,79–2,71 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 0,80–0,77 (m, 3H) ppm.

Ejemplo 24

4-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida **(126)**

[0743]



126

Etapa 1:

[0744] A una solución enfriada con hielo de ácido (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (99 mg, 0,2571 mmol) (véase Ejemplo 23, etapa 7) en 2-metiltetrahidrofurano (1 mL) se añadió DMF (1,8880 mg, 2 µL, 0,0258 mmol) seguido de la adición cuidadosa de cloruro de oxalilo (58,200 mg, 40 µL, 0,4585 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (0,4 mL). A esto, se añadió hidróxido de amonio (28% p/p) (360,00 mg, 0,4 mL de 28% p/p, 10,272 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) y se particionó con acetato de etilo (15 mL). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró a presión reducida para dar (*2R,3S,4S,5R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida (105 mg, 98%) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (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:

[0745] (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida (100 mg, 0,2354 mmol), 4-cloro-3-fluoro-piridina-2-carboxilato de metilo (144 mg, 0.2583 mmol), $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0,0490 mmol), carbonato de cesio (153 mg, 0,4696 mmol) y Xantphos (55 mg, 0,0951 mmol) se suspendieron en 2-MeTHF (2 mL) y se calentaron a 100 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y se lavó con agua (5 mL), seguida de salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró *in vacuo*. Purificación por cromatografía flash (Biotage Isolera, 12 g de cartucho flash SiliaSep 25 µm Silicycle, cargado de DCM, 0 a 100% de acetato de etilo en heptano) para dar 4-[(*2R,3S,4S,5R*)-3-(3,4-difluoro-2 -metoxi -fenil)-4,5-dimetil-5-

(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxilato de metilo (42 mg, 29%) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS *m/z* calc. 506.1276, encontrada 507.5 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

[0746] Una mezcla de 4-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxilato de metilo (37 mg, 0.0599 mmol) y amoníaco (7 M en metanol) (1 mL de 7 M, 7,0000 mmol) en metanol (0,5 mL) se agitó durante 1 h y después se concentró *in vacuo.* Purificación por MDAP (XBridge C18, 19 × 150 mm, 5 µm) usando acetonitrilo y agua con 01% de hidróxido de amonio (30-80% en 10 minutos) para dar 4-[[(*2R,3S,4S,5R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida **(126,** 5,9 mg, 20%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, encontrada 492.13 $(M+1)^+$.

[0747] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 24, excepto que se usaron diferentes compañeros de acoplamiento en la etapa 2 de acoplamiento de amida y, para los compuestos **128** y **127,** la purificación en la etapa 3 se realizó mediante cromatografía de fase inversa (Biotage Isolera, 12 g, cartucho flash SiliaSepC18 Monomeric 25 µm Silicycle) usando un gradiente de acetonitrilo que contenía hidróxido de amonio al 0,1% y agua que contenía hidróxido de amonio al 0,1% antes de la liofilización:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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–metil–piridin–2–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 487,153, experimental 488,12 (M+1)+; tiempo de retención: 2,58 minutos	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–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–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 491,128, experimental 492,41 (M+1)+; tiempo de retención: 2,66 minutos	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–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–	ESI–MS *m/z* calc. 487,153, experimental 488,17 (M+1)+; tiempo	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 8,88 (br s, 1H), 8,37 (d, *J* =

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino}–3–metil–piridin–2–carboxamida	de retención: 2,42 minutos	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–metoxi–fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 474,1437, experimental 475,21 (M+1)+; tiempo de retención: 2,48 minutos	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–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 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–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 474,1437, experimental 475,19 (M+1)+; tiempo de retención: 2,5 minutos	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–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,

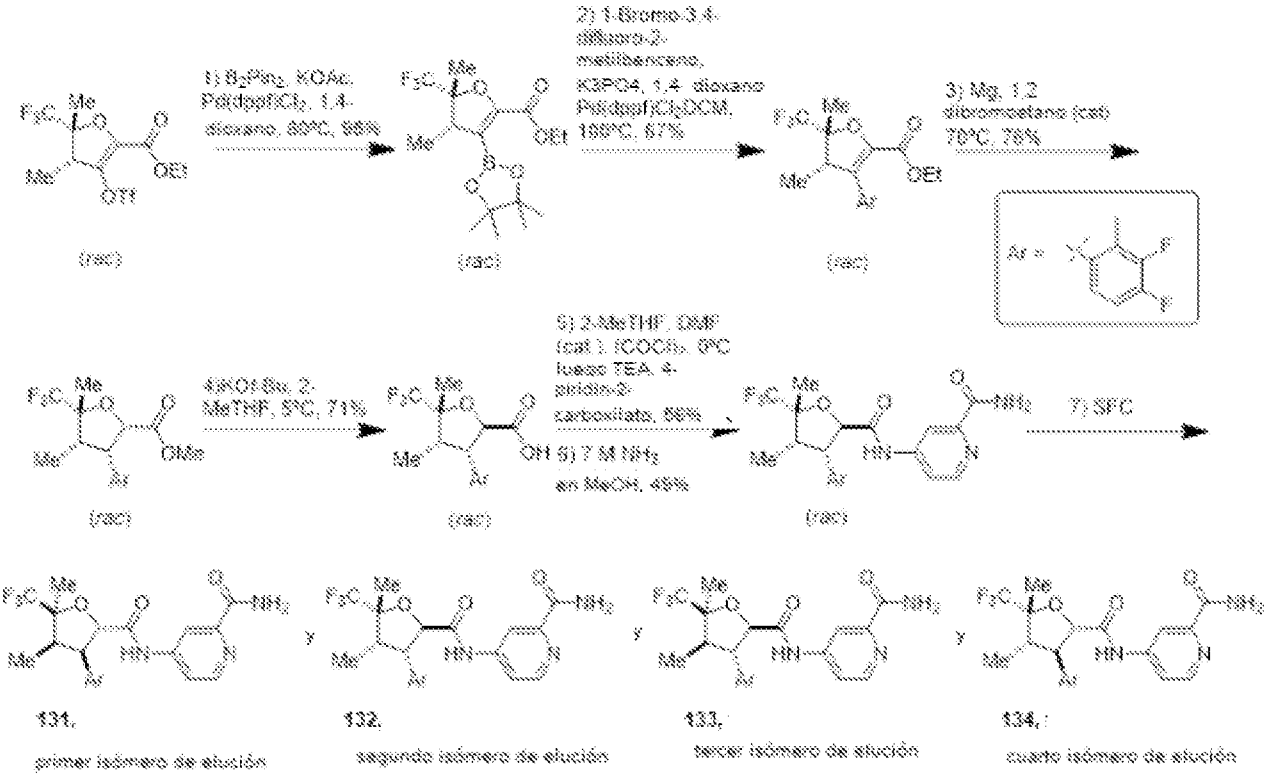
(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			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.

Ejemplo 25

rel-(*2S,3R,4R, 5S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(131),** *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(132),** *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*, 5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(133)** y *rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(134)**

[0748]



Etapa 1:

[0749] A un matraz de 3 bocas de 1 litro conectado con un termómetro y un condensador de aire se añade rac-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (42 g, 108,7 mmol) y 1,4-

dioxano (500 mL). La mezcla se agitó, se desgasificó y se enjuagó con nitrógeno. Se añadió KOAc (32 g, 326,1 mmol) seguido de bis(pinacolato)diboro (32 g, 126,0 mmol). Se evacuó la mezcla de reacción y se volvió a llenar con nitrógeno (x3). Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (4 g, 5,467 mmol) a esta mezcla de reacción que se calentó primero a 60 °C y luego, cuando se estabilizó, se aumentó la temperatura a 80 °C (para evitar la exotermia). La reacción se dejó continuar con agitación a 80 °C bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y agua (100 mL). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, lavando varias veces con acetato de etilo hasta que no salió más producto (5 × 100 ml). A continuación, se separa el filtrado y se extrae la capa acuosa con acetato de etilo dos veces (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y filtraron utilizando papel de filtro Whatman 1PS separador de fases hidrófobas. Los filtrados se concentraron *in vacuo* para dar 47 g de un aceite marrón. El producto bruto (47 g) se absorbió en tierra de diatomeas (Telos nm) y se pasó por una almohadilla Florisil (silicato de magnesio), lavando con heptano al 100% hasta que no salió más producto (4 fracciones en total). Los filtrados se combinaron y se concentraron *in vacuo* para dar *rac*-(*4S*,*5R*)-4,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (47 g, 95%) como un aceite amarillo viscoso espeso. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 365.3 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

[0750] A una solución de *rac*-(4*S*,5*R*)-4,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato (3 g, 7,414 mmol) y 1-bromo-3,4-difluoro-2-metil-benceno (1,4 g, 6,763 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (350 mg, 0,4286 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL), se añadió una solución acuosa de K_3PO_4 (8 mL de 2 M, 16,00 mmol). La mezcla se desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los orgánicos se combinaron, se secaron y se filtraron con papel de filtro Whatman 1PS separador de fases hidrófobas. Los filtrados se concentraron *in vacuo* para dar un aceite marrón. La purificación por cromatografía flash (RF combiflash companion, columna de sílice dorada preempaquetada de 24 g, 0 a 100% EtOAc en heptano dio rac-(4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (2,21 g, 67%) como aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (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, encontrada 365.2 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

[0751] Se cargó un tubo de presión con polvo de magnesio (200 mg, 8,229 mmol) y se purgó con nitrógeno. Al recipiente de reacción se añadió una solución de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (2,02 g, 5,545 mmol) en MeOH (30 mL). La mezcla se desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron unas gotas de 1,2-dibromoetano (5 µl, 0,05802 mmol). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente y se calentó a 70 °C durante 6 h.

[0752] Se añadieron otras 3 porciones consecutivas de polvo de magnesio (200 mg, 8,229 mmol) seguidas de una gota de 1,2-dibromoetano (5 µL, 0,05802 mmol). La mezcla se agitó toda la noche a 70 °C durante 88 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C antes de abrir el recipiente a presión. La mezcla enfriada se añade gota a gota a un vaso de precipitados enfriado que contiene HCl 1 M. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos hasta que se disolvieron todos los sólidos de Mg. La mezcla se concentró *in vacuo* para eliminar el MeOH. La solución acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron y filtraron utilizando un papel de filtro Whatman 1PS separador de fases hidrófobas. Los filtrados se concentraron *in vacuo para* dar rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (1,487 g, 76%) como diastereómero principal en forma de aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 352.10977, encontrada 353.0 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

[0753] A una solución enfriada de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (1,487 g, 4.221 mmol) en 2-Me-THF (20 mL) se añadió *terc-butóxido* potásico (1,4 g, 12,48 mmol) (la temperatura interna aumentó a ~5 °C) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El color de la mezcla de reacción se volvió amarillo al añadir *t-butóxido pot*ásico. La reacción se diluyó con acetato de etilo y NaOH 1 N. Se separó la capa acuosa. Los orgánicos se lavaron de nuevo con NaOH 1M (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y filtraron utilizando un papel de filtro Whatman 1PS separador de fases hidrófobas. Los filtrados se concentraron *in vacuo* para dar ácido *rac*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (1,01 g, 71%) como diastereómero principal en forma de aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 338.09415, encontrada 337.0 $(M-1)^-$.

Etapa 5:

[0754] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (200 mg, 0,591 mmol) y DMF (2 µL, 0,026 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (4,8 mL) se añadió oxalal a 0 °C bajo nitrógeno.591 mmol) y DMF (2 µL, 0,026 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (4,8 mL)

agitando a 0 °C bajo nitrógeno se añadió cloruro de oxalilo (154,2 mg, 106,0 µL, 1,215 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en 2-metil-tetrahidrofurano (4,8 mL). Esta solución se añadió a una solución enfriada con hielo de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (110,7 mg, 0,728 mmol) y TEA (278,6 mg, 383,7 µL, 2,753 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (4,8 mL). La mezcla resultante se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con agua (5 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y filtraron utilizando un papel de filtro Whatman 1PS separador de fases hidrófobas. Los filtrados se concentraron *in vacuo* para dar un aceite. La purificación mediante cromatografía flash (RF combiflash companion, columna de sílice preempaquetada de 4 g, 0-50% EtOAc:EtOH (3:1) que contenía un 2% de NH_4OH en heptano) dio *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5 -dimetil-5 -(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (235 mg, 59%) como diastereómero principal. ESI-MS *m/z* calc. 472.14215, encontrada 473.3 $(M+1)^+$; 471.3 $(M-1)^-$.

Etapa 6:

[0755] El *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (235 mg, 0.4975 mmol) se recogió en una solución de amoniaco (1 mL de 7 M, 7.000 mmol) en metanol (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (221,4 mg, 49%) como diastereómero principal en forma de aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 457.1425, encontrada 458.4 $(M+1)^+$; 456.4 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

[0756] *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (221.4 mg, 49%) se purificó por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak IG, tamaño de partícula Sum, 25 cm × 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments seguido de HPLC-MS de fase inversa utilizando una columna Xbridge C18 OBD (150 × 19 mm, tamaño de partícula 5 mm) de Waters (utilizando elución en gradiente durante 16,0 minutos; fase móvil A = H_2O (hidróxido de amonio al 0,1%), fase móvil B = CH_3CN. Caudal = 19 mL/min; volumen de inyección = <2000µL, temperatura de la columna = 25 °C) para dar:

Primer Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**131,** 4,1 mg, 14%). ^{1}H NMR (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, encontrada 458.2 $(M+1)^+$; 456.2 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**132,** 3,6 mg, 13%). ^{1}H NMR (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, encontrada 458.2 $(M+1)^+$; 456.2 $(M-1)^-$.

Tercer Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**133,** 2,4 mg, 8%). ESI-MS *m/z* calc. 457.1425, encontrada 458.2 $(M+1)^+$; 456.2 $(M-1)^-$.

Cuarto Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**134,** 2,2 mg, 8%). ESI-MS *m/z* calc. 457.1425, encontrada 458.2 $(M+1)^+$; 456.2 $(M-1)^-$.

[0757] Los siguientes compuestos se hicieron usando el método descrito en el Ejemplo 25, excepto que las condiciones usadas para la etapa 2 de acoplamiento Suzuki fueron similares a las usadas en la Etapa 3 del Ejemplo 11 empezando con 1-bromo-4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-benceno. La etapa de reducción 3 se llevó a cabo con $Pd(OH)_2$ utilizando una presión atmosférica de hidrógeno en condiciones similares a las descritas en la etapa 4 del Ejemplo 11. En la etapa 7, la purificación se realizó por SFC quiral utilizando una columna Chiralart Amylose-SA, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 20 mm de YMC Co., Ltd en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

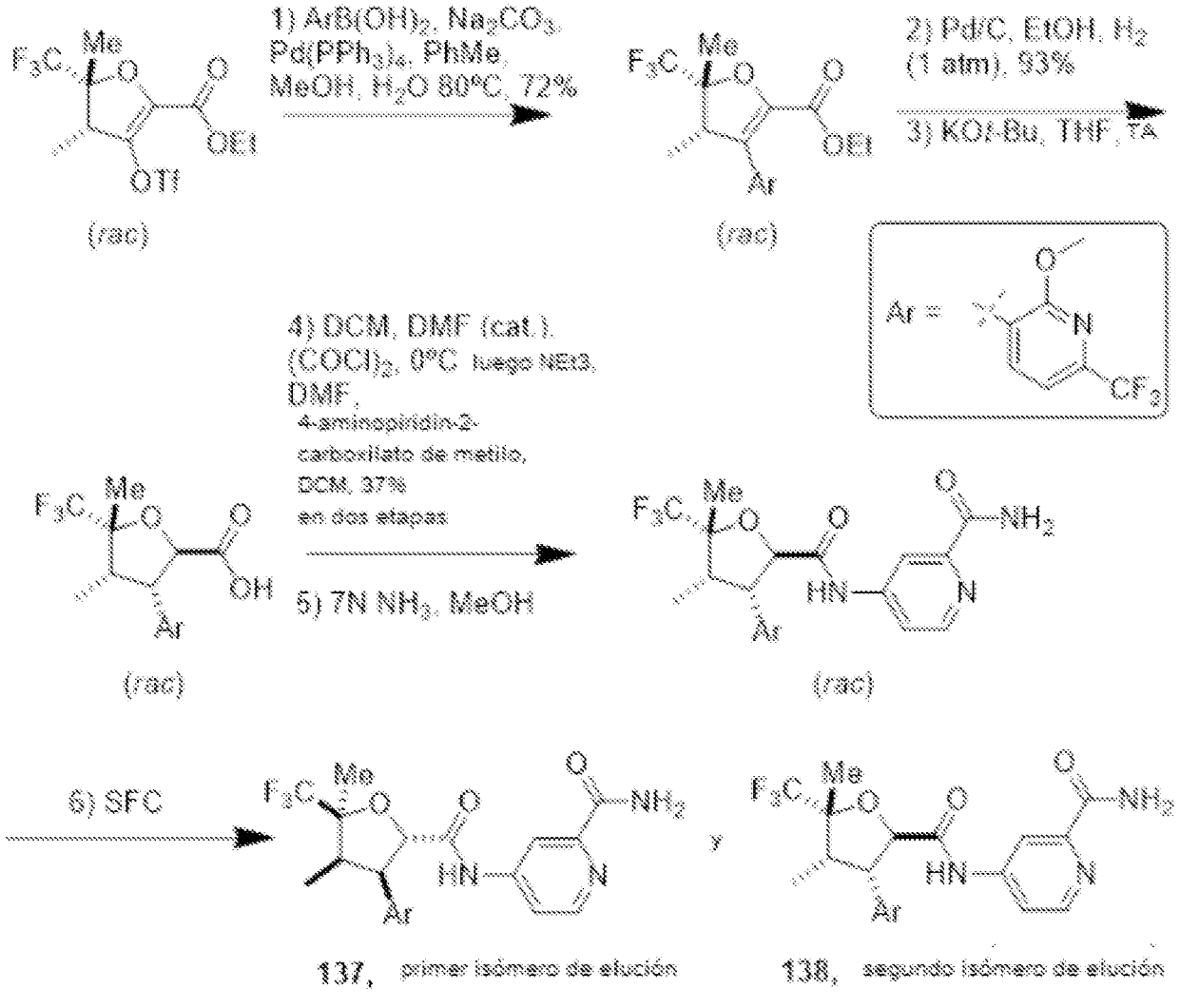
Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
135	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carbonil] amino]piridin-2-carboxamida (primer isómero de elución por SFC en columna Chiralart Amylose-SA, rt = 3,36 min)	ESI-MS *m/z* calc. 505,14362, experimental 506,3 (M+1)$^+$; 504,3 (M-1)$^-$; tiempo de retención: 3,28 minutos	

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
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-carboxamida (segundo isómero de elución por SFC en columna Chiralart Amylose-SA, rt = 4,40 min)	ESI-MS *m/z* calc. 505,14362, experimental 506,3 (M+1)$^+$; 504,3 (M-1)$^-$; tiempo de retención: 3,28 minutos	

Ejemplo 26

rel-(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(137)** y *rel*-(2*R*,3S,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(138)**

[0758]



Etapa 1:

[0759] Una mezcla de *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (3,48 g, 9,00 mmol), ácido [2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (1.977 g, 8,95 mmol), Na_2CO_3 (1,9 g, 17,93 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (520 mg, 0,45 mmol) en PhMe (50 mL), MeOH (5 mL) y agua (5 mL) se desgasificó antes de calentar a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (40 g de SiO_2, 0 a 30% de EtOAc en gasolina) dio *rac*-(4S,*5R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3 -il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5 -dihidrofiran-2-carboxilato de etilo (2,67 g, 72%) como aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 413.10617, encontrada 414.6 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

[0760] Se añadió EtOH (50 mL) a *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato (2,16 g, 5,226 mmol) y Pd/C (húmedo, Degussa, 5,2 g, 4,89 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 16 horas antes de filtrarla a través de celita y lavarla con metanol. El filtrado se concentró *in vacuo*. Se añadió Pd/C (húmedo, Degussa, 5,2 g, 4,89 mmol) al residuo y la mezcla se resuspendió en EtOH (50 mL). La mezcla se desgasificó y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 16 horas antes de filtrarla a través de celita y lavarla con metanol. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar una mezcla de diastereómeros que incluía *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (2,01 g, 93%) como sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 415.12183, encontrada 416.7 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

[0761] A una solución de *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-

(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo obtenida de la Etapa 2 (2,01 g, 4,84 mmol) en THF (32 mL) se añadió *terc-butóxido de pot*asio (1,63 g, 14,53 mmol). La reacción se agitó durante 3 días, se diluyó con EtOAc y se apagó con 1 M HCl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar una mezcla de diastereómeros que incluía el ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (2,09 g), que se utilizó sin purificación.09 g), que se utilizó sin más purificación.

Etapa 4:

[0762] A una solución de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico obtenida de la Etapa 3 (500 mg, 1,29 mmol) en DCM (11 mL) agitando a 0 °C se añadió DMF (10 µL, 0,13 mmol) y cloruro de oxalilo (340 µL, 3,90 mmol).29 mmol) en DCM (11 mL) agitando a 0 °C se añadió DMF (10 µL, 0,13 mmol) y cloruro de oxalilo (340 µL, 3,90 mmol). La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM (8 mL) y se añadió gota a gota a una solución de 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,97 mmol) y Et_3N (1000 µL, 7,18 mmol) en DCM (4 mL) agitando a 0 °C. Se añadió DMAP (15 mg, 0,1228 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos antes de calentarse a temperatura ambiente. Tras agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó en DCM y se lavó con solución de HCl 1 M. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo,* directamente sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash (40 g de SiO_2, 0 a 100% de EtOAc en gasolina) dio una mezcla de diastereómeros que incluía *rac*-(*2R,3S,4S,5R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (252 mg, 37%). ESI-MS *m/z* calc. 521.13855, encontrada 522.6 $(M+1)^+$; 520.7 $(M-1)^-$.

Etapa 5:

[0763] El *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo obtenido de la Etapa 4 (252 mg, 0.4833 mmol) se disolvió en amoniaco metanólico (15 mL de 7 M, 105,0 mmol) y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar una mezcla de diastereómeros que incluía *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (250 mg).

Etapa 6:

[0764] *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida obtenida de la Etapa 5 (250 mg, 0.4937 mmol) se separó por SFC quiral usando una columna (R,R)-Whelk-O1, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 21,2 mm de Regis Technologies para dar:

Primeros Isómeros de Elución (rt = 1,04 min y 1,10 min): una mezcla de dos estereoisómeros de 4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida, que no se purificaron más.

Isómeros de segunda elución (rt = 1,28 min y 1,34 min): mezcla de dos estereoisómeros de 4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida. A continuación se enumeran otras etapas de separación.

Tercer Isómero de Elución (rt = 1,52 min): un estereoisómero de 4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3 -piridil] -4,5 -dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida, que no se caracterizó más.

Cuarto Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**138,** 26,4 mg, 10%). ^1H NMR (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, encontrada 507.6 $(M+1)^+$; 505.7 $(M-1)^-$.

[0765] El segundo pico de elución se separó adicionalmente por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak AS-H, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments para dar:

Primer Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**137,** 18,4 mg, 7%). ESI-MS *m/z* calc. 506.1389, encontrada 507.5 $(M+1)^+$; 505.5 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución (rt = 4,09 min): un estereoisómero de 4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3 -piridil] -4,5 -dimetil-5 -(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida, que no se caracterizó más.

[0766] El siguiente compuesto se hizo usando el método descrito anteriormente, excepto que las condiciones usadas para la etapa de acoplamiento Suzuki 1 fueron similares a las usadas en el Ejemplo 13 etapa 4 empezando con 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina. La etapa de reducción 2 se llevó a cabo utilizando 5

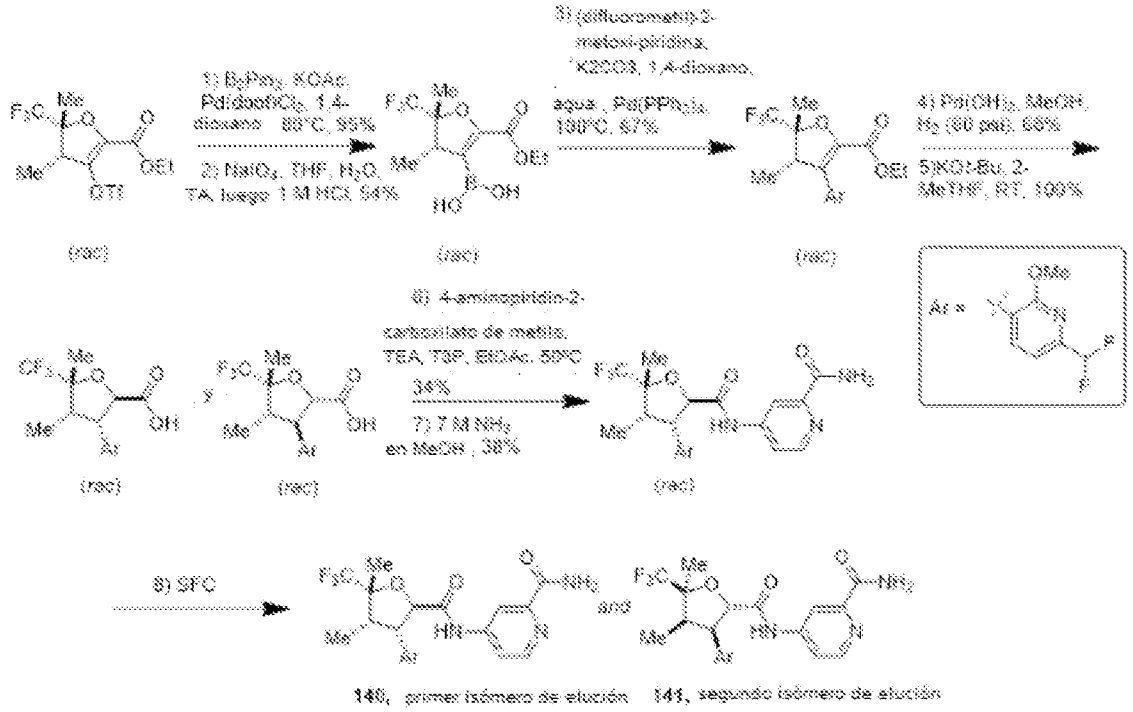
atm de hidrógeno. La etapa 6 de separación quiral por SFC no se llevó a cabo y el producto se aisló como un par de enantiómeros:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en 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-carboxamida	ESI-MS *m/z* calc. 506,1389, experimental 507,1 (M+1)+; tiempo de retención: 2,327 minutos	^{1}H RMN (301 MHz, cloroformo-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.

Ejemplo 27

rel-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(140)** y *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(141)**

[0767]



[0768] Etapa 1: A un matraz de 3 bocas y 1 litro conectado con un termómetro y un condensador de aire se añade *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (42 g, 108,7 mmol) y 1,4-dioxano (500 mL). La mezcla se agitó, se desgasificó y se enjuagó con nitrógeno. Se añadió KOAc (32 g, 326,1 mmol) seguido de bis(pinacolato)diboro (32 g, 126,0 mmol). Se evacuó la mezcla de reacción y se volvió a llenar con nitrógeno (x3). Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (4 g, 5,467 mmol) a esta mezcla de reacción que se calentó primero a 60 °C y luego, cuando se estabilizó, se aumentó la temperatura a 80 °C (para evitar la exotermia). La reacción se dejó continuar con agitación a 80 °C bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y agua (100 mL). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, lavando varias veces con acetato de etilo hasta que no salió más producto (5 × 100 ml). A continuación, se separa el filtrado y se extrae la capa acuosa con acetato de etilo dos veces (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y filtraron utilizando papel de filtro Whatman 1PS separador de fases hidrófobas. Los filtrados se concentraron *in vacuo* para dar 47 g de un aceite marrón. El producto bruto (47 g) se absorbió en tierra de diatomeas (Telos nm) y se pasó por una almohadilla Florisil (silicato de magnesio), lavando con heptano al 100% hasta que no salió más producto (4 fracciones en total). Los filtrados se combinaron y se concentraron *in vacuo* para dar *rac*-(*4S*,*5R*)-4,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (47 g, 95%) como un aceite amarillo viscoso espeso. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 365.3 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

[0769] Se disolvió *rac*-(4S,5R)-4,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (47 g) en una mezcla 1:2 de agua (50 mL) y THF (100 mL). Se añadió periodato sódico (50 g, 233,8 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo. Se añadió HCl 1M (60 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 60 min (precipitó un sólido blanco). La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (100 mL). Se filtró un sólido blanco y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con tiosulfato sódico (agitado enérgicamente en cada lavado para eliminar las trazas de yodo) (3 × 50 ml) seguido de una solución de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío (manteniendo el baño maría a temperatura ambiente). Se obtuvo un sólido crema (23 g) y se trituró con heptano frío para obtener ácido *rac*-((*4S*,*5R*)-2-(etoxicarbonil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-3-il)borónico (16,66 g, 54%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 281.2 $(M-1)^-$.

Etapa 3:

[0770] A una solución de ácido *rac*-((4*S*,5*R*)-2-(etoxicarbonil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-3-il)borónico (902 mg, 3,79 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (82 mg, 0,071 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió una solución acuosa de K_2CO_3 (3,5 mL de 2 M, 7,000 mmol). La reacción se agitó inicialmente a 100 °C durante 2 horas y después a 115 °C durante 3 horas.

Se añadieron otros 30 mg de $Pd(PPh_3)_4$ y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos a reflujo. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se lavó dos veces más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0 a 25% EtOAc en heptano) dio *rac*-(*4S,5R*)-3-(6-(difluorometil)-2-metoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (1,05 g, 75%) como aceite incoloro. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 396.3 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

[0771] Una solución de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-(6-(difluorometil)-2-metoxipiridin-3-il)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidrofurano-2-carboxilato de etilo (250 mg, 0,632 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió a $Pd(OH)_2$ (475 mg de 20% p/p, 0,67 mmol) bajo nitrógeno en un matraz Parr. El matraz se conectó al agitador Parr y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno (60 psi, 4 bar). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró cuidadosamente a través de una almohadilla de celita. Los filtrados recogidos se concentraron *in vacuo* para dar una mezcla ~1:1 de diastereómeros de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (170 mg, 68%). ESI-MS *m/z* calc. 397.13126, encontrada 398.2 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

[0772] A una solución de *rac*-(4*S*,5*R*)-3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de etilo (160 mg, 0,4027 mmol) en 2-MeTHF (6 mL) se añadió KOt-Bu (95 mg, 0,8466 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se apagó añadiendo una solución de HCl 2M. Se añadió acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar ácido *rac*-(4*S*,5*R*)-3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3 -piridil] -4,5 -dimetil-5 - (trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (150 mg, 100%) como aceite incoloro, siendo uno de los diastereoisómeros el componente principal. ESI-MS *m/z* calc. 369.09995, encontrada 368.1 $(M-1)^-$.

Etapa 6:

[0773] A una solución de ácido*rac*-(4*S*,5*R*)-3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (150 mg, 0.4062 mmol) y 4-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (79 mg, 0,5192 mmol) en acetato de etilo (3 mL) se añadió TEA (170 µL, 1,220 mmol) y T3P (325 µL de 50% p/p, 0,5460 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2, 75% EtOAc en heptano) dio el diastereoisómero principal *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (70 mg, 34%) como aceite incoloro. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 504.4 $(M+1)^+$; 502.3 $(M-1)^-$.

Etapa 7:

[0774] El *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato (70 mg, 0,1390 mmol) se disolvió en amoniaco metanólico (3 mL de 7 M, 21,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(2*R,*3*S,*4*S,*5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (26 mg, 38%). ESI-MS *m/z* calc. 488.1483, encontrada 489.3 $(M+1)^+$; 487.3 $(M-1)^-$.

Etapa 8:

[0775] *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (26 mg, 0,053 mmol).053 mmol) se separó por SFC quiral utilizando una columna Lux i-Cellulose-5, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 10 mm de Phenomenex, Inc. en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments para dar:

Primer Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**140,** 8,2 mg). ^{1}H NMR (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; no se observaron los protones NH y NH_2 de la amida. ESI-MS *m/z* calc. 488.1483, encontrada 489.4 $(M+1)^+$; 487.3 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución (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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**141,** 10,1 mg). ^{1}H NMR (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; no se observaron los protones NH y NH_2 de la amida. ESI-MS *m/z* calc. 488.1483, encontrada 489.3 $(M+1)^+$; 487.3 $(M-1)^-$.

[0776] Los siguientes compuestos se hicieron usando un método similar al descrito en el Ejemplo 27, excepto que se usó 2-bromo-3-metoxipiridina en lugar de 3-bromo-6-(difluorometil)-2-metoxi-piridina en la etapa 3 y las condiciones usadas para la etapa 4 de reducción fueron similares a las usadas en la Etapa 2 del Ejemplo 1. En la etapa 8, la purificación se realizó por SFC quiral utilizando una columna Chiralpak IC para **142** y **143** y utilizando una columna Chiralcel OD-H para **144** y **145,** tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 20 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
142	*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran	ESI-MS *m/z* calc. 438,1515, experimental 440,3 $(M+1)^+$; 437,2 $(M-1)^-$;	^{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,

(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	–2–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (primer pico de elución por SFC en columna de Chiralpak IC, rt = 1,84 min)	tiempo de retención: 2,84 minutos	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 (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–carboxamida (segundo pico de elución por SFC en columna de Chiralpak IC, rt = 2,20 min)	ESI–MS *m/z* calc. 438,1515, experimental 440,1 (M+1)+; 437,2 (M–1)–; tiempo de retención: 2,84 minutos	^{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.
144	*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–carboxamida	ESI–MS *m/z* calc. 452,16714, experimental 453,2 (M+1)+; 451,3 (M–1)–; tiempo de retención: 2,64 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–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,

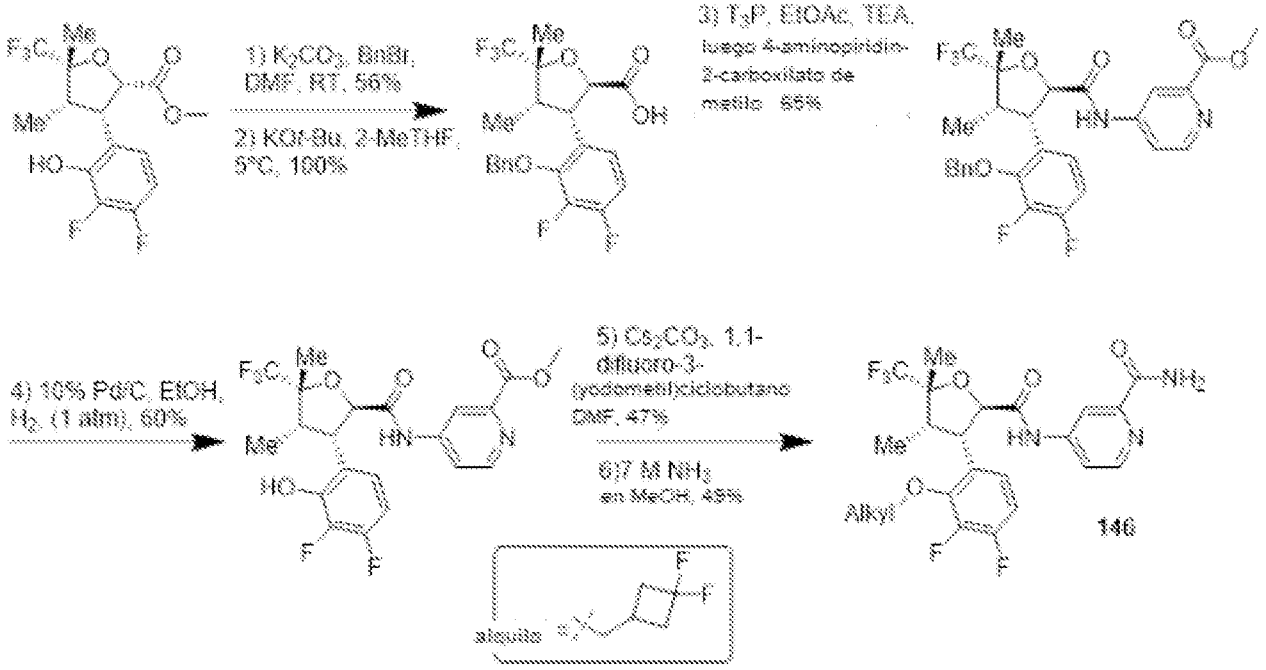
(continuación)

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	(primer pico de elución por SFC en columna Chiralcel OD–H, rt = 4,26 min)		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 = 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–carbonil]amino]piridin–2–carboxamida (segundo pico de elución por SFC en columna Chiralcel OD–H, rt = 5,04 min)	ESI–MS *m/z* calc. 452,16714, experimental 453,3 (M+1)$^+$; 451,3 (M–1)$^-$; tiempo de retención: 2,64 minutos	^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo–d) δ 8,62 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (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.

Ejemplo 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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(146)**

[0777]



Etapa 1:

[0778] A una mezcla agitada de (2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (13,5 g, 38,107 mmol) y carbonato potásico (6,85 g, 49,564 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) a temperatura ambiente, se añadió bromuro de bencilo a la mezcla.107 mmol) y carbonato potásico (6,85 g, 49,564 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) a temperatura ambiente, se añadió bromuro de bencilo (9,7784 g, 6,8 mL, 57,172 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió otra porción de bromuro de bencilo (3,3074 g, 2,3 mL, 19,338 mmol) y se continuó agitando durante 6 horas. Se añadió otra porción de carbonato potásico (2,6 g, 18,812 mmol) y bromuro de bencilo (3,3074 g, 2,3 mL, 19,338 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2, 0 a 50% EtOAc en heptano) dio una mezcla 2:3 de (*2S,3S,4S,5R*)-3-(2-benciloxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo y bencilo (12,2 g) como aceite amarillo, que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Etapa 2:

[0779] A una mezcla agitada de 2:3 metil y (2S,3S,4S,5R)-3-(2-benciloxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de bencilo (1.5 g, 1,3007 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano (5 mL), se añadió *terc-butóxido* potásico (438 mg, 3,9033 mmol) a 0 °C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (20 mL) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (solución 2 M). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo.* Purificación por cromatografía en fase inversa (Biotage Isolera, 120 g, cartucho flash SiliaSep C18 Monomeric 25 µm Silicycle) utilizando acetonitrilo con 0,1% de hidróxido de amonio y agua con 0,1% de hidróxido de amonio (0: 100 a 100:0) dio ácido (*2R,3S,4S,5R*)-3-(2-benciloxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (760 mg) como sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, chloroform-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; alcohol OH no observado. ESI-MS m/z calc. 430.1204, encontrada 429.04 $(M-1)^-$.

Etapa 3:

[0780] A una solución de ácido (*2R,3S,4S,5R*)-3-(2-benciloxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (3,3 g, 5,378 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se añadió 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (1,22 g, 8,018 mmol).378 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se añadió 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (1,22 g, 8,018 mmol), TEA (2,24 mL, 16,07 mmol) y T3P (6,4 mL, 21,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (60 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (1 × 50 ml) y salmuera (1 × 20 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (24 g de SiO_2 preempaquetado, con 0-100% de EtOAc/éter de petróleo) dio el producto 4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(2-benciloxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (2,3 g, 65%) como aceite. ESI-MS *m/z* calc. 564.16833, encontrada 565.1 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

[0781] Una mezcla de 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-benciloxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (1.5 g, 2,438 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (75 mg, 0,705 mmol) en etanol (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de gas hidrógeno (1 atm, globo) durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró *in vacuo* para dar un sólido que se trituró con heptano, se filtró y se secó *in vacuo*. El sólido se disolvió en diclorometano/metanol (9:1, 50 mL) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano/metanol (9:1, 2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El sólido se trituró con heptano para dar 4-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (1,07 g, 60%) como sólido beige. ^{1}H NMR (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, encontrada 475.15 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

[0782] A una solución de 4-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,2108 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 1,1-difluoro-3-(yodometil)ciclobutano (244 mg, 1,052 mmol) y cesio.2108 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 1,1-difluoro-3-(yodometil)ciclobutano (244 mg, 1,052 mmol) y carbonato de cesio (103 mg, 0,3161 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se repartió entre TBME (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con TBME (10mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 × 10mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener el producto bruto 4-[[(*2R,3S,4S,5R*)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (80 mg, 47%). ESI-MS *m/z* calc. 578.16516, encontrada 579.2 $(M+1)^+$.

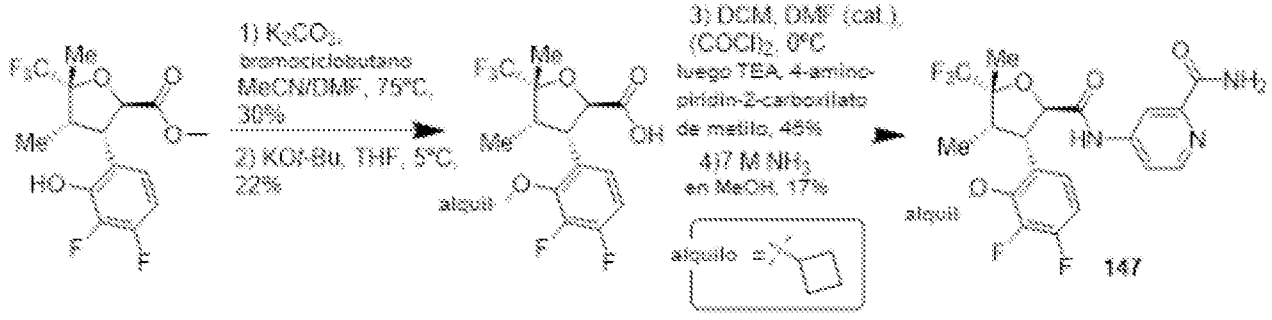
Etapa 6:

[0783] A una solución 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)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (80 mg, 0,1383 mmol) en metanol (1 mL) se añadió amoníaco metanólico (500 µL de 7 M, 3,500 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.1383 mmol) en metanol (1 mL) se añadió amoníaco metanólico (500 µL de 7 M, 3.500 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró *in vacuo* y el producto se purificó por fase inversa preparativa (eluyente básico) para dar 4-[[(*2R,3S,4S,5R*)-3 -[2- [(3,3 -difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil] -4,5 -dimetil-5 - (trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida (**146,** 39 mg, 49%). ^{1}H NMR (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, encontrada 564.2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 29

4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(147)**

[0784]



Etapa 1 y 2:

[0785] A una solución de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0.5645 mmol) en una mezcla deMeCN (2 mL) y DMF (1 mL) se añadió K_2CO_3 (250 mg, 1,809 mmol) y bromociclobutano (200 mg, 1,481 mmol). La mezcla se calentó a 75°C en un vial sellado durante 90 min. Una vez completado, la mezcla se diluyó con DCM y se repartió con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash dio (*2R,3S,4S,5R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil] -4,5 -dimetil-5 -(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (70 mg, 30%). Se pasó inmediatamente a THF (1 mL) y se añadió *terc-butóxido pot*ásico (60 mg, 0,5347 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con DCM (10 mL) y se particiona con una solución saturada de cloruro amónico (10 mL). Los orgánicos se separaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (50 mg, 22%), que se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 394.12036, encontrada 393.5 $(M-1)^-$.

Etapa 3 y 4:

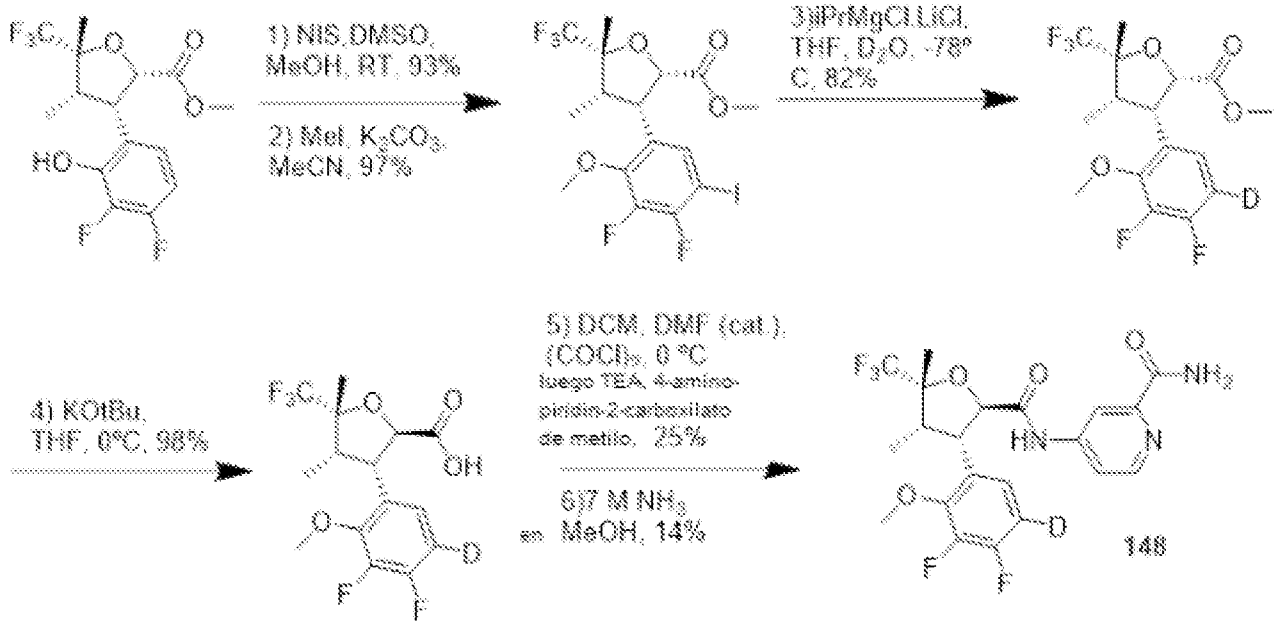
[0786] Se añadió cloruro de oxalilo (30 µl, 0,3439 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (50 mg, 0,1268 mmol) y DMF (2 µl, 0,02583 mmol) en DCM (500 µl) a temperatura ambiente.1268 mmol) y DMF (2 µL, 0,02583 mmol) en DCM (500 µL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min. Una vez completada la formación de cloruro ácido, la solución se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM (300 µl). La solución obtenida se añadió a una solución agitada de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (25 mg, 0,1643 mmol) y TEA (30 µL, 0,2152 mmol) en DCM (300 µL) a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 2 horas. La mezcla se apagó con 100 µl de metanol y se purificó por cromatografía flash para obtener 4-[(*2R,3S,4S,5R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (30 mg, 45%). ESI-MS *m/z* calc. 528.16833, encontrada 527.6 $(M+1)^+$.

[0787] El residuo se recogió en ammomia metanólica (4 mL de 7 M, 28,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta la conversión completa. La purificación por cromatografía flash dio 4-[[(*2R,3S,4S,5R*)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(147,** 13 mg, 17%). ^{1}H NMR (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, encontrada 514.6 $(M+1)^+$ y 512.5 $(M-1)^-$.

Ejemplo 30

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(148)**

[0788]



Etapa 1:

[0789] Se añadieron DMSO (80 µL, 1,127 mmol) y NIS (1,7 g, 7,556 mmol) a una solución agitada de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (2,2 g, 6,210 mmol) en MeOH (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo aire durante 30 min. Una vez completado el proceso, la mezcla se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash dio (*2S,3S,4S,5R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-5-yodo-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (2,78 g, 93%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 481.1 $(M+1)^+$ y 479.1 $(M-1)^-$.

Etapa 2:

[0790] Se añadieron K_2CO_3 (2,5 g, 18,09 mmol) y MeI (1 mL, 16,06 mmol) a una solución de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-5-yodo-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (2,8 g, 5,831 mmol) en MeCN (25 mL). La mezcla se calentó a 75°C en un vial sellado durante 90 min. La mezcla se diluyó en DCM y se particionó con una solución acuosa saturada de NaCl. Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener (2S,3S,4S,SR)-3-(3,4-difluoro-5-yodo-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (2,8 g, 97%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 495.2 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

[0791] Se añadió iPrMgCl.LiCl (100 µL de 1,3 M, 0,1300 mmol) gota a gota a una solución agitada de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-5-iodo-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (70 mg, 0,1416 mmol) en THF (1,5 mL) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 10 min. La mezcla resultante se apagó a -78 °C con una solución de D_2O (0,1 mL, 5,542 mmol) en THF (1,5 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se particionó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo* para obtener (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (43 mg, 82%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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:

[0792] Se añadió *terc*-butóxido potásico (120 mg, 1,069 mmol) a una solución agitada de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,2708 mmol) en THF (1,5 mL) a temperatura ambiente. Tras 5 minutos, la mezcla se apagó añadiendo una solución saturada de cloruro amónico (3 mL) y se diluyó con DCM (3 mL). La fase acuosa se lavó con DCM (5 mL), se acidificó con HCl 1 N hasta pH 0 y se extrajo con DCM (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener ácido (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5 -dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (95 mg, 99%), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 355.09534, encontrada 354.2 $(M-1)^-$.

Etapa 5 y 6:

[0793] Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (70 µl, 0,8024 mmol) a una solución agitada de ácido (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (90 mg, 0,2533 mmol) y DMF (3 µl, 0,03874 mmol) en DCM (1000 µl) a temperatura ambiente.2533 mmol) y DMF (3 µL, 0,03874 mmol) en DCM (1000 µL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez completada la activación, la mezcla se concentró *in vacuo* y se volvió a disolver en DCM (500 µl). Esta solución obtenida se añadió a una solución agitada de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (50 mg, 0,3286 mmol) y trietilamina (50 µL, 0,3587 mmol) en DCM (500 µL) a temperatura ambiente. Una vez completada la conversión, la mezcla se apagó con 0,1 mL de MeOH. La purificación por cromatografía flash dio 4-[(2*R,*3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (31 mg, 25%), que se utilizó tal cual en la siguiente etapa. ESI-MS *m/z* calc. 489.14334, encontrada 490.4 $(M+1)^+$; 488.4 $(M-1)^-$.

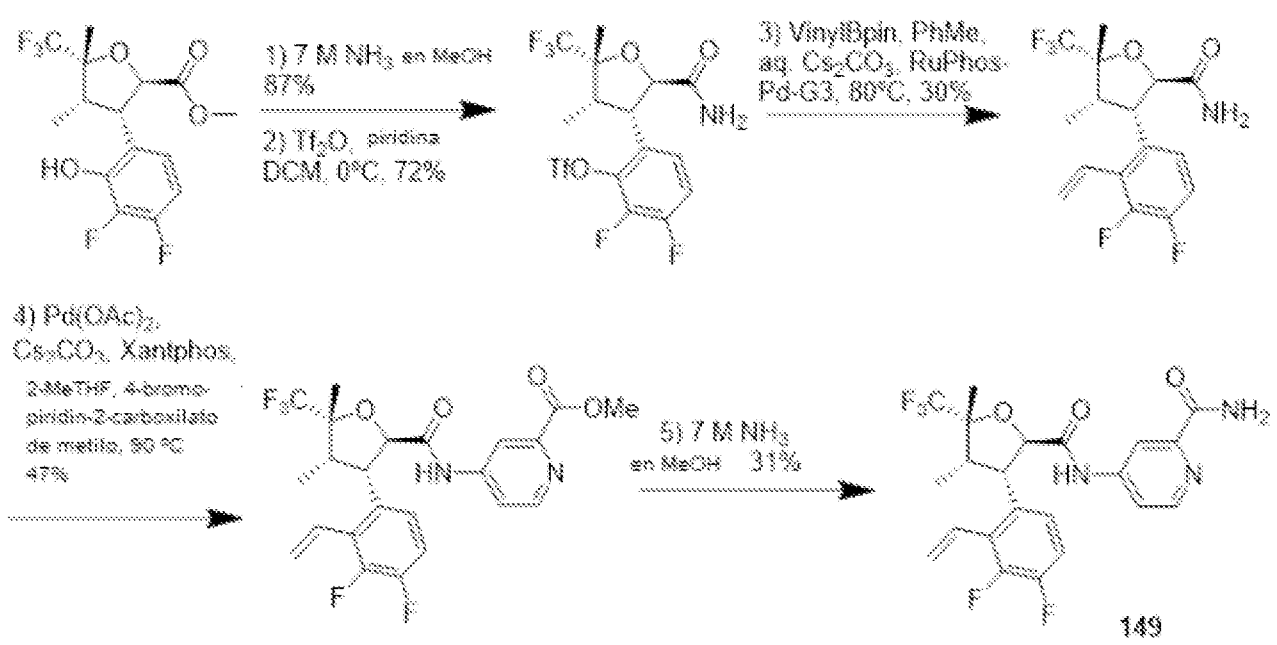
[0794] Se tomó 4-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (31 mg) en una solución metanólica de amoníaco (8,5 mL de 7 M, 59,50 mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta la conversión completa a la amida correspondiente. El compuesto final se liofilizó a partir de MeCN:Agua 3:1 para proporcionar 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(148,** 17,4 mg, 14%, 93% de pureza isotópica para D). ^{1}H NMR (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, encontrada 475.4 $(M+1)^+$; 473.4 $(M-1)^-$.

Ejemplo 31

4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(149)**

[0795]



Etapa 1:

[0796] A una solución de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (1,3 g, 3,670 mmol) en metanol (5 mL) se añadió amoniaco metanólico (10 mL de 7 M, 70,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* para dar (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida (1,2 g, 87%) como sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 339.0894, encontrada 340.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2:

[0797] A una solución de (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida (1,2 g, 3.537 mmol) en DCM (10 mL) enfriado con un baño de hielo se añadió piridina (572 µL, 7,072 mmol) seguida de trifluorometilsulfonato de trifluorometanosulfonilo (4,59 mL de 1 M, 4,590 mmol) en porciones durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se repartió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 × 10 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (12 g de SiO_2, 0 a 100% de EtOAc en heptano) dio trifluorometanosulfonato de [6-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-carbamoil-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-3-il]-2,3-difluoro-fenil] (1,2 g, 72%) como sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 471.03867, encontrada 472.2 $(M+1)^+$.

Etapa 3:

[0798] Una mezcla de [6-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-carbamoil-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-3-il]-2,3-difluoro-fenil] trifluorometanosulfonato (200 mg, 0.4243 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (130 mg, 0,8441 mmol), carbonato de cesio (276 mg, 0,8471 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (35 mg, 0,04185 mmol) se suspendió en tolueno (2 mL) y agua (0,2 mL). La suspensión se desgasificó (N_2/vac 3 ciclos) y se calentó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre TBME (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con TBME (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 × 10 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo.* La purificación mediante cromatografía flash (12 g SiO_2, 0 a 100% EtOAc en heptano) dio (*2R,3S,4S,5R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida (50 mg, 30%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 350.2 $(M+1)^+$.

Etapa 4:

[0799] 4-bromopiridina-2-carboxilato de metilo (35 mg, 0,1620 mmol), Xantphos (20 mg, 0,03457 mmol), carbonato de cesio (85 mg, 0,2609 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0.01782 mmol) y (*2R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida (30 mg, 0,08589 mmol) se combinaron en dioxano (3 mL). La suspensión se desgasificó (N_2/vac 3 ciclos) y se calentó a 90 °C bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre TBME (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con TBME (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 × 10 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en columna (12 g SiO_2, 0 a 100% EtOAc en heptano dio 4-[[(*2R*,*3S*,*4S*,*5R*)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (20 mg, 47%) como sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 484.14215, encontrada 485.4 $(M+1)^+$.

Etapa 5:

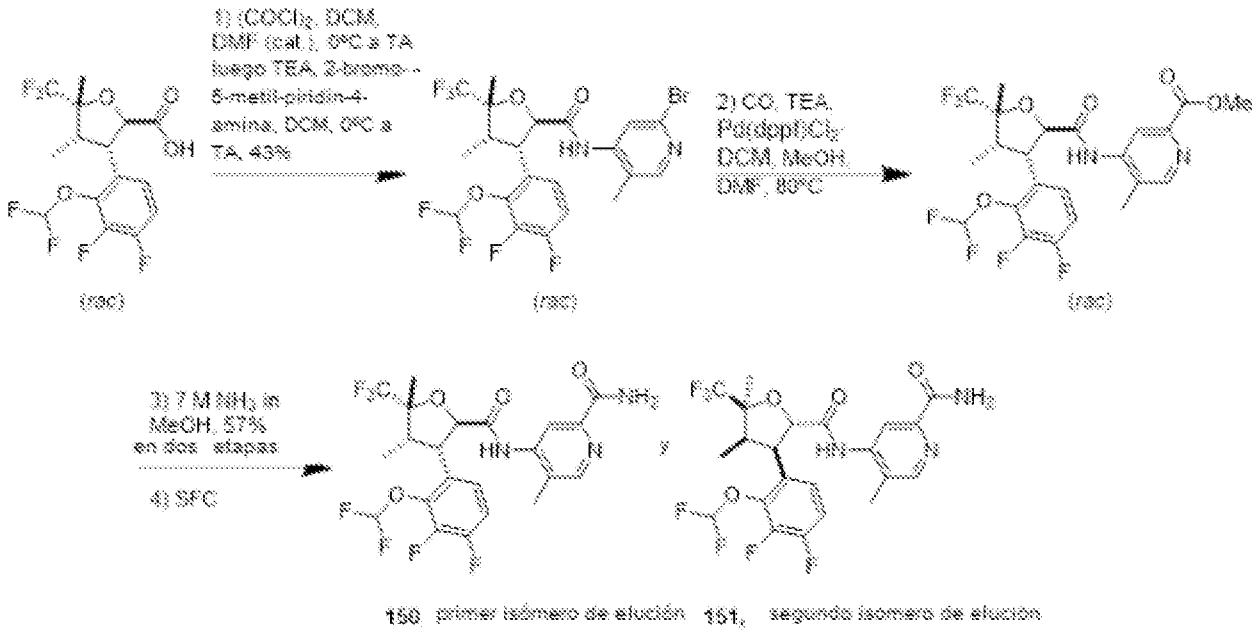
[0800] A una solución de 4-[(2R,3S,4S,SR)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo (8 mg, 0,01651 mmol) se añadió amoníaco metanólico (235 µL de 7 M, 1,645 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas.01651 mmol) en metanol (1 mL) se añadió amoniaco metanólico (235 µL de 7 M, 1,645 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró *in vacuo*. Purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Waters Sunfire C18, 10 µM, columna de 100 Å, gradiente 0% - 100% B (disolvente A: 0,1% NH_3 en agua; disolvente B: MeCN) durante 14 minutos a 25 mL/min) dio 4-[(2R,3S,4S,SR)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **149** (2,5 mg, 31%). ^{1}H NMR (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, encontrada 470.4 $(M+1)^+$.

[0801] La 4-[[(*2R*,*3S*,*4S*,*5R*)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida puede obtenerse por hidrogenación del compuesto **149** (por ejemplo, Pd/C, H_2).

Ejemplo 32

rel-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida **(150)** y *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida **(151)**

[0802]



Etapa 1:

[0803] A una solución enfriada con hielo de ácido *rac*-(*2R*,*3S*,*4S*,*5R*)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluorofenil]-4,5-dimetil-5-

(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (90 mg, 0,2306 mmol) (véase Ejemplo 4, Etapa 1) en DCM (1.2 mL), se añadió cloruro de oxalilo (45 µL, 0,5159 mmol) y la mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 30 min, tras lo cual se observó la conversión completa a cloruro de ácido. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo, disuelto en DCM (750 µL) y DMF (8 µL, 0,1033 mmol) se añadió a una solución enfriada con hielo de 2-bromo-5-metil-piridin-4-amina (46 mg, 0,2459 mmol) y TEA (40 µL, 0,2870 mmol) en DCM (750 µL). La mezcla resultante se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se apagó con 1 gota de agua y MeOH (2 mL) y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía flash (4g SiO_2, 0 a 100 % EtOAc en hexanos) dio *rac*-(*2R*,*3S*,*4S*,*5R*)-N-(2-bromo-5-metil-4-piridil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida (55 mg, 43%). ESI-MS m/z calc. 558.0389, encontrada 561.4 $(M+1)^+$; 559.5 $(M-1)^-$.

Etapa 2 y 3:

[0804] Una suspensión de *rac*-(2R,3S,4S,5R)-N-(2-bromo-5-metil-4-piridil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida (50 mg, 0.08940 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (7 mg, 0,008572 mmol) y TEA (30 µL, 0,2152 mmol) en DMF (700 µL) y MeOH (300 µL). Se burbujeó CO a través de la mezcla de reacción, se selló el recipiente y se calentó a 80 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para dar *rac*-(*2R*,*3S*,*4S*,*5R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxilato de metilo, que se utilizó tal cual en la etapa siguiente. ESI-MS m/z calc. 538.13385, encontrada 539.6 $(M+1)^+$; 537.7 $(M-1)^-$.

[0805] El *rac*-(*2R*,*3S*,*4S*,*5R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0.07429 mmol) se tomó en una solución metanólica de amoníaco (2,4 mL de 7 M, 16,80 mmol) en MeOH (2,4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash dio *rac*-(*2A*,*3S*,*4S*,*5R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida (22 mg, 57% en 2 etapas). ESI-MS m/z calc. 523.1342, encontrada 524.5 $(M+1)^+$; 522.6 $(M-1)^-$.

Etapa 4:

[0806] *rac*-(*2R*,*3S*,*4S*,*5R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida (20 mg, 0.038 mmol) se separó por SFC quiral usando una columna Chiralpak AS-H, tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm × 10 mm de Daicel en un instrumento Minigram SFC de Berger Instruments para dar:

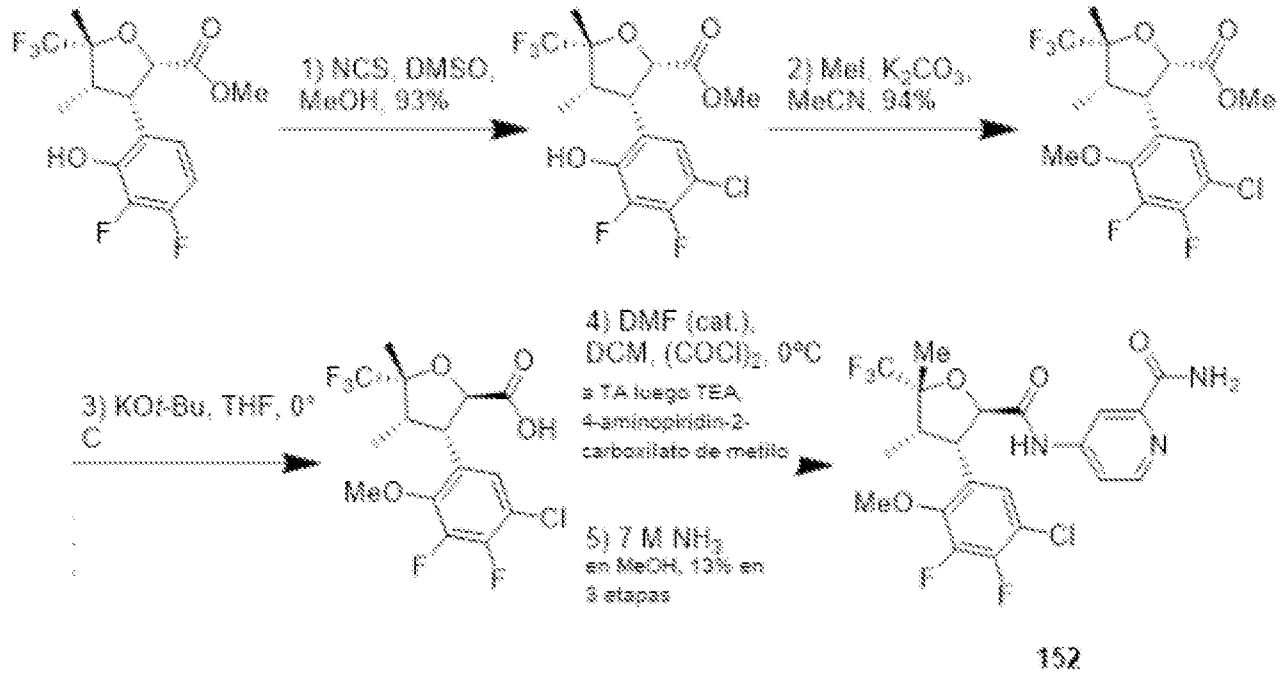
Primer Isómero de Elución (rt = 2,12 min): *rel*-(*2R*,*3S*,*4S*,*5R*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil] -4,5 -dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida (**150,** 9 mg, 44%). ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.51 - 8.42 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (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, encontrada 524.4 $(M+1)^+$; 522.4 $(M-1)^-$.

Segundo Isómero de Elución (rt = 3,44 min): *rel*-(*2S*,*3R*,*4R*,*5S*)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metilpiridina-2-carboxamida (**151**, 7 mg, 35%). ^1H NMR (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, encontrada 524.4 $(M+1)^+$; 522.4 $(M-1)^-$.

Ejemplo 33

4-[[(*2R*,*3S*,*4S*,*5R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **(152)**

[0807]



Etapa 1:

[0808] Se añadieron NCS (1 g, 7,489 mmol) y DMSO (80 µL, 1,127 mmol) a una solución de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (2 g, 5,645 mmol) en MeOH (18 mL) a temperatura ambiente y bajo aire. La mezcla se agitó hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash dio (*2S,3S,4S,5R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (2,05 g, 93%). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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, encontrada 386.9 $(M-1)^-$.

Etapa 2:

[0809] Se añadieron carbonato potásico (2 g, 14,47 mmol) y yodometano (650 µL, 10.44 mmol) a una mezcla de (2S,3S,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (1,9 g, 4,888 mmol) en MeCN (20 mL) en un tubo sellado. La mezcla se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua/salmuera 1: 1 (20 mL) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash dio (2S,3S,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (1,85 g, 94%) como sólido cristalino amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-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:

[0810] Se añadió terc-butóxido de potasio (450 mg, 4,010 mmol) a una solución agitada de (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (800 mg, 1,986 mmol) en THF (40 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se apagó añadiendo una solución saturada de cloruro amónico (3 mL) y se particionó con DCM (3 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL), y el pH se ajustó a 0 añadiendo una solución 1 N de HCl. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido (2R,3S,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 388.05008, encontrada 386.9 $(M-1)^-$.

Etapa 4 y 5:

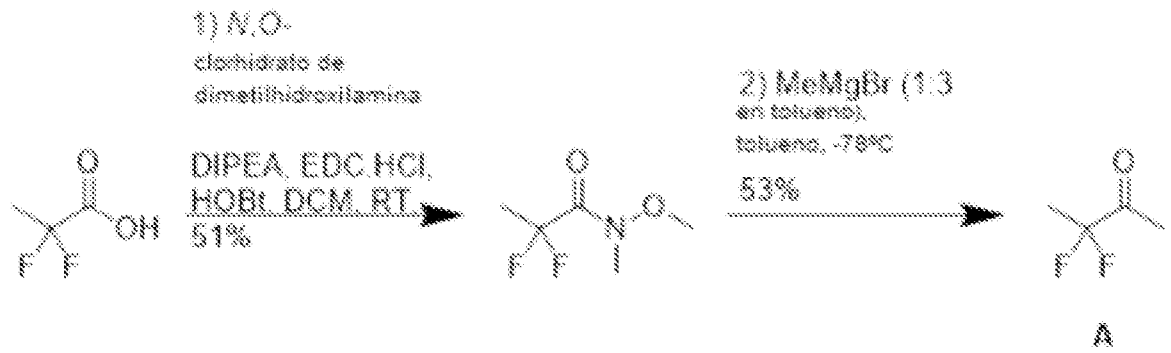
[0811] Se añadió cloruro de oxalilo (130 µl, 1,490 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido (2R,3S,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxílico (250 mg, 0,643 mmol) y DMF (7 µl, 0,090 mmol) en DCM (2,5 mL).643 mmol) y DMF (7 µL, 0,090 mmol) en DCM (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se concentró *in vacuo.* El residuo se disolvió en DCM (1,5 mL) y se añadió a una solución de 4-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (130 mg, 0,8544 mmol) y TEA (130 µL, 0,9327 mmol) en DCM (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se apagó añadiendo metanol (100 µl). La purificación por cromatografía flash dio 4-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 522.0981, encontrada 523.0 $(M+1)^+$;521.0 $(M-1)^-$.

[0812] Se tomó 4-[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxilato de metilo en una solución metanólica de amoníaco (20 mL de 7 M, 140,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo* y se liofilizó (MeCN:agua, 3:1) para dar 4-[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida **152** (45 mg, 13%). ^{1}H NMR (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, encontrada 508.0 $(M+1)^+$;506.1 $(M-1)^-$.

Intermediario A

3,3-Difluorobutan-2-ona



Etapa 1:

[0813] A una solución agitada de ácido 2,2-difluoropropanoico (100 g, 908,60 mmol) en DCM (1000 mL) se añadió DIPEA (348,74 g, 470 mL, 2,6983 mol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadieron EDC.HCl (209 g, 1,0902 mol) y HOBt (147 g, 1,0879 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 25 °C. Se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (133 g, 1,3635 mol) a la reacción, que se agitó durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml). La purificación por destilación *al vacío* (192-196 °C) dio 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-propanamida (70,5 g, 51%) como aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3.72 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.81 (t, J = 19.20 Hz, 3H) ppm.

Etapa 2:

[0814] MeMgBr (1:3 THF en tolueno) (489 mL de 1,4 M, 684,60 mmol) se añadió lentamente gota a gota a una solución agitada de 2,2-difluoro-N-metoxi-N-metil-propanamida (70 g, 457,14 mmol) en tolueno (350 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C. La mezcla se apagó añadiendo HCl (685 mL de 2 M, 1,3700 mol) a 0 °C. Se añadió agua fría. La capa orgánica se lavó con agua. La purificación por destilación (100 °C) dio 3,3-difluorobutan-2-ona (26,3 g, 53%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 2.33 (s, 3H), 1.69 (t, J = 19.12 Hz, 3H) ppm.

Intermedio B

2-[2-(Difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

[0815]

B

Etapa 1:

[0816] Se mezclaron 1-bromo-2-(difluorometoxi)-4-fluoro-benceno (10 g, 41,49 mmol), bis(pinacol)diboro (11,00 g, 43,32 mmol) y acetato de potasio (12,00 g, 122,3 mmol) en DMF seca (100 mL). La mezcla se desgasificó (Vac/N_2 3 ciclos). Se añadió Pd(dppf)Cl_2·DCM (3,4 g, 4,163 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó (Vac/N_2 3 ciclos). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y EtOAc (150 mL), se agitó durante 30 min, se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x150 ml) y salmuera (2 x 150 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación en una almohadilla de florisil (200 g, 0 a 10% DCM en hexanos) dio 2-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,43 g, 71%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (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 NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ-82.70 (d, J = 74.5 Hz), -106.63 (s) ppm.

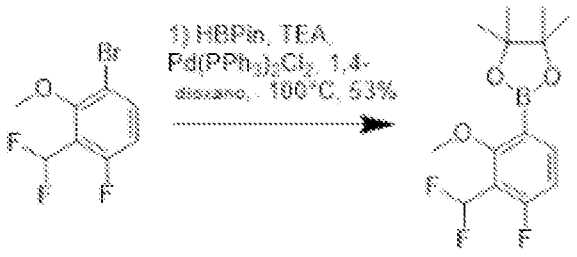
[0817] Los siguientes intermedios se hicieron usando un método similar al descrito en el Intermedio B excepto que se usó 1,4-dioxano como disolvente en lugar de DMF:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
M	2-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-3-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano		^{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)piridina		

Intermedio C

2-(3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

[0818]



C

Etapa 1:

[0819] A una solución de 1-bromo-3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-benceno (1,60 g, 6,274 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (200 mg, 0.2849 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,6 mL, 11,03 mmol) y TEA (2,5 mL, 17,94 mmol). La mezcla se desgasificó haciendo burbujear nitrógeno durante 5 minutos. La reacción se calentó a 100 °C en un vial sellado durante 3 horas. La reacción se concentró *in vacuo* y se cargó sobre soporte sólido. La purificación por cromatografía flash (0 a 25% EtOAc en heptano) dio 2-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,15 g, 53%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, Tiempo de retención: 1.03 minutos.

Intermedio D

2-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

[0820]

D

Etapa 1:

[0821] En un matraz de tres bocas de 500 ml secado al horno se colocaron un condensador y un termómetro. Se añadieron virutas de magnesio (321 mg, 13,21 mmol). El matraz se evacuó tres veces con Vac/N_2 y luego se dejó en vacío durante treinta minutos mientras se calentaba a 65 °C. Utilizando una aguja enjuagada con nitrógeno, se añadió THF (12,5 mL) al matraz y la mezcla se enjuagó de nuevo con nitrógeno. Se añadió yodo (3 mg, 0,01182 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a 65 °C hasta que la reacción adquirió un color amarillo pálido claro (~1 hora). Se retira la mezcla del fuego. Se añadió gota a gota pinacolborano (1,74 g, 13,60 mmol). Se observó la evolución del gas. Se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-benceno (2500 mg, 10,44 mmol) en THF (12,5 mL). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente gota a gota a una solución agitada de HCl 1 M (50 ml) (se observó una vigorosa efervescencia) y se dejó reposar durante 10 minutos hasta que se hubieran disuelto todos los sólidos de Mg. La mezcla se diluyó con TBME. La capa acuosa se separó y se extrajo con TBME (x2), se pasó por un cartucho separador de fases y se concentró *in vacuo* para dar 2-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,8152 g, 94%). ^{1}H NMR (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, encontrada 287.0 (M+1)+; Tiempo de retención: 1.06 minutos.

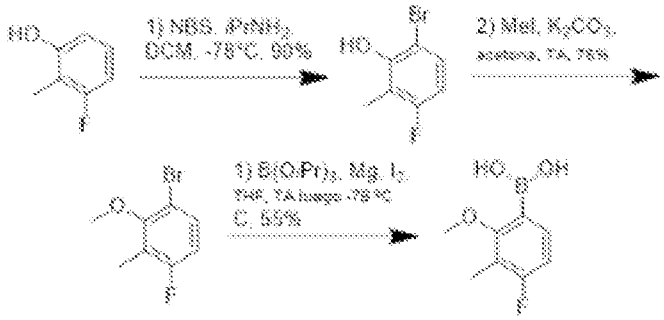
[0822] El siguiente intermedio se hizo usando un método similar al descrito en el Intermedio D usando 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-metil-benceno como material de partida:

Comp. N.º	Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
O	2-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano		^{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.

Intermedio E

Ácido (4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)borónico

[0823]



E

Etapa 1:

[0824] Se añadió lentamente isopropilamina (23,460 g, 34,5 mL, 396,89 mmol) a una solución agitada de 3-fluoro-2-metil-fenol (50 g, 396,42 mmol) en DCM (2,5 L). La mezcla de reacción se enfrió a - 78 °C. Se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (70 g, 393,29 mmol) en porciones a lo largo de 2 h 10 min y la mezcla se agitó durante 30 min más. La mezcla se calentó hasta 25 °C. Se añadió HCl 2N (500 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó y se concentró *in vacuo,* manteniendo el baño maría a 15 °C. Se añadió hexano (500 ml) al residuo y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró y los licores se concentraron *in vacuo,* manteniendo el baño de agua a 15 °C para dar 6-bromo-3-fluoro-2-metil-fenol (73 g, 90%) como un aceite marrón claro. ^{1}H NMR (400MHz, Cloroformo-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:

[0825] A una solución agitada de 6-bromo-3-fluoro-2-metil-fenol (40 g, 195,10 mmol) en acetona (400 mL) a temperatura ambiente se añadió carbonato potásico (135 g, 976,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 25 °C. Se añadió yoduro de metilo (39 g, 17,105 mL, 274,77 mmol) gota a gota durante 10 min y la mezcla se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró y los residuos sólidos se lavaron con acetona (50 ml). Los licores madre se concentraron a 15 °C a presión reducida. Se añadió hexano (200 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El sólido se recogió y se lavó con hexano (8 ml). Los licores madre se concentraron a presión reducida a 15 °C. La purificación por

destilación (520 mm Hg, 192-196 °C) dio 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-metil-benceno (32,4 g, 76%). ^{1}HNMR (400 MHz, Cloroformo-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.

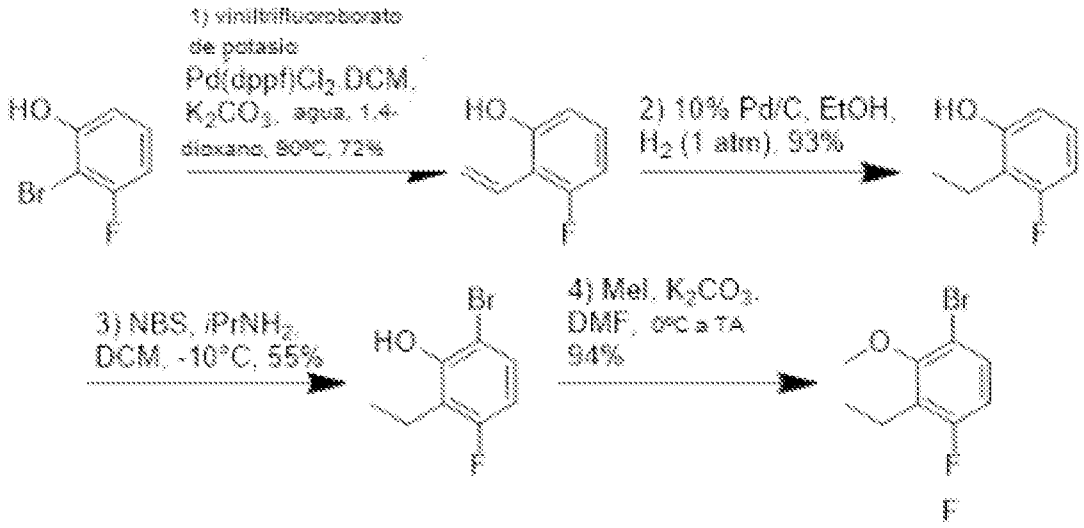
Etapa 3:

[0826] Se añadió yodo (50 mg, 0,1970 mmol) a 25 °C a una mezcla agitada de virutas de Mg (5 g, 205,72 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó hasta que la reacción adquirió un color amarillo pálido claro. Se añadió 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-metilbenceno (2,5 g, 11,4 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Cuando se observó el inicio de la reacción, se añadió gota a gota la solución restante de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxi-3-metilbenceno (22,5 g,102,71 mmol) en THF (200 ml). La mezcla se agitó durante 40 minutos. La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota triisopropilborato (64,385 g, 79 mL, 342,34 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se apagó añadiendo una solución acuosa 2N de HCl (25 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua (125 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (250 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró *in vacuo.* Se añadió hexano (2 5 ml) al residuo a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El sólido resultante se filtró, se lavó con 10 ml de hexano enfriado y se secó para dar ácido (4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)borónico (11,5 g, 55%). ^{1}H NMR (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.

Intermedio F

1-Bromo-3-etil-4-fluoro-2-metoxi-benceno

[0827]



Etapa 1:

[0828] Se añadió Pd(dppf)Cl_2.DCM (7,5 g, 9,1840 mmol) a una mezcla agitada de 2-bromo-3-fluoro-fenol (25 g, 130,89 mmol), viniltrifluoroborato potásico (52 g, 388,20 mmol) y K_2CO_3 (55 g, 397,96 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (250 mL) y agua (25 mL). La mezcla se desgasificó burbujeando gas nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. Los licores madre recogidos se diluyeron con agua (300 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0-1 % EtOAc en hexanos) dio 3-fluoro-2-vinil-fenol (14,5 g, 72%) como aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0829] Se añadió paladio sobre carbono (2,9 g, 10 % p/p, 2,3877 mmol) a una solución agitada de 3-fluoro-2-vinil-fenol (14,5 g, 94,470 mmol) en etanol (145 mL). La mezcla se desgasificó burbujeando gas nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno a presión durante 6 h. La mezcla se filtró a través de celita, se lavó con etanol y el filtrado se concentró *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0-1 % EtOAc en hexanos) dio 2-etil-3-fluoro-fenol (13 g, 93%) como aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0830] Se añadió NBS (14 g, 78,659 mmol) por porciones a una solución agitada de 2-etil-3-fluoro-fenol (13 g, 88,117 mmol) e isopropilamina (4,6920 g, 6,9 mL, 79,377 mmol) en DCM (274 mL) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción se apagó añadiendo una solución acuosa 2N de HCl. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0-1 % EtOAc en hexanos) dio 6-bromo-2-etil-3-fluoro-fenol (11 g, 55%) como aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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.

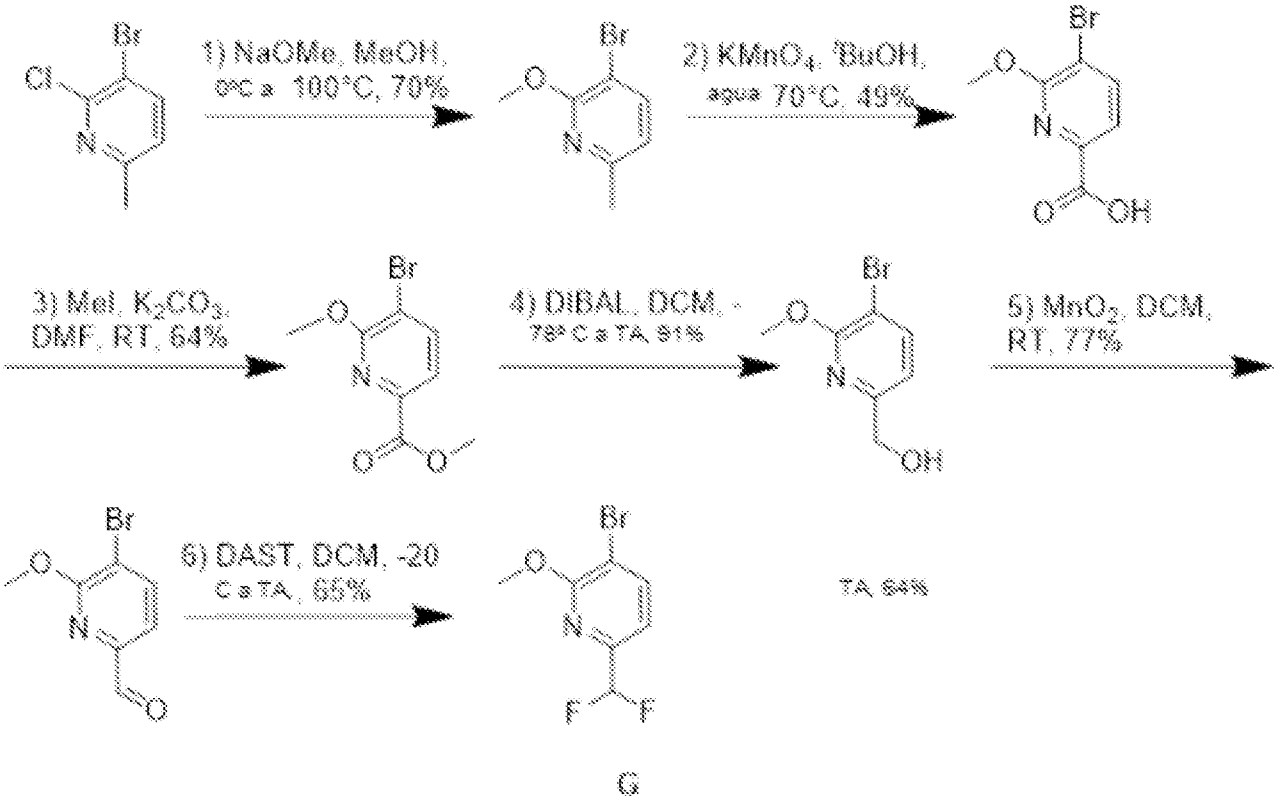
Etapa 4:

[0831] Se añadió yoduro de metilo (13,680 g, 6 mL, 96,379 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución agitada de 6-bromo-2-etil-3-fluoro-fenol (11 g, 48,208 mmol) y K_2CO_3 (16,5 g, 119,39 mmol) en DMF (110 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua helada (250 mL). La fase acuosa se extrajo con hexano (3 x 500 mL). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0-1 % EtOAc en hexanos) dio 1-bromo-3-etil-4-fluoro-2-metoxi-benceno (11 g, 94%) como aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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.

Intermedio G

3-bromo-6-(difluorometil)-2-metoxipiridina

[0832]



G

Etapa 1:

[0833] Se añadió metóxido sódico (20 mL de solución al 25 % p/v en MeOH, 92,552 mmol) a 0 °C a una solución agitada de 3-bromo-2-cloro-6-metil-piridina (8 g, 38,747 mmol) en MeOH (50 mL) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 3-bromo-2-metoxi-6-metil-piridina (5,5 g, 70%) como aceite incoloro. ^{1}H NMR (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, encontrada 202.01 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.69 minutos.

Etapa 2:

[0834] Se añadió $KMnO_4$ (13 g, 82,261 mmol) a temperatura ambiente a una solución agitada de 3-bromo-2-metoxi-6-metil-piridina (5,5 g, 27,221 mmol) en terc-butanol (150 mL) y agua (300 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó añadiendo una solución acuosa 1M de HCl (80 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min, se filtró y se lavó con EtOAc (2 x 100 mL). Los licores madre se extrajeron con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 0,5 N de NaOH (2 x 100 mL). Se recogió la capa acuosa, se acidificó añadiendo una solución acuosa 12N de HCl y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar ácido 5-bromo-6-metoxi-piridina-2-carboxílico (3,1 g, 49%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (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, encontrada 232.0 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.34 minutos.

Etapa 3:

[0835] Se añadió carbonato sódico (1,5 g, 14,153 mmol) a una solución agitada de ácido 5-bromo-6-metoxi-piridina-2-carboxílico (3 g, 12,929 mmol) en DMF (40 mL). A continuación se añadió yoduro de metilo (3,8760 g, 1,7 mL, 27,308 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó añadiendo agua helada (50 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL), salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 5-bromo-6-metoxi-piridina-2-carboxilato de metilo (2,02 g, 63%) como sólido blanquecino. ^{1}H NMR (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, encontrada 246.1 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 3.21 minutos.

Etapa 4:

[0836] Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (14 mL de solución al 25 % p/v en tolueno, 24,610 mmol) a -78 °C a una solución agitada de 5-bromo-6-metoxi-piridina-2-carboxilato de metilo (2 g, 8,128 mmol) en DCM (80 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó añadiendo una solución acuosa saturada de tartrato sódico (50 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y luego se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar (5-bromo-6-metoxi-2-piridil)metanol (1,62 g, 91%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (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, encontrada 218.0 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.93 minutos.

Etapa 5:

[0837] Se añadió MnO_2 (8 g, 92,021 mmol) a una solución agitada de (5-bromo-6-metoxi-2-piridil)metanol (1,6 g, 7,3378 mmol) en DCM (80 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró *in vacuo* para dar 5-bromo-6-metoxi-piridina-2-carbaldehído (1,22 g, 77%) como sólido blanquecino. ^{1}H NMR (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.

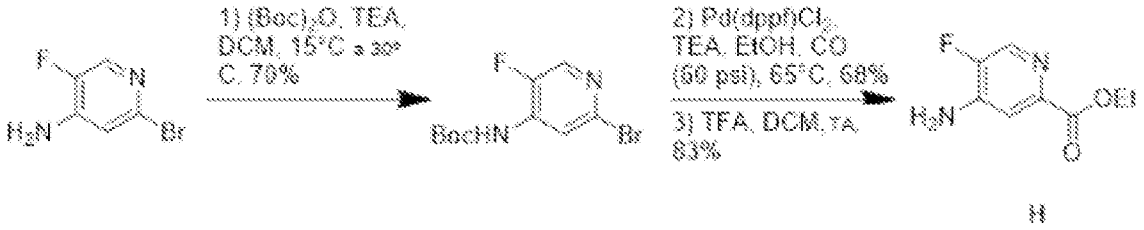
Etapa 6:

[0838] Se añadió lentamente DAST (1,9740 g, 1,5 mL, 12,246 mmol) a -20 °C a una solución agitada de 5-bromo-6-metoxi-piridina-2-carbaldehído (1,2 g, 5,5547 mmol) en DCM (30,000 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó añadiendo agua helada. El pH de la solución se ajustó a 8-10 mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio sólido. La fase orgánica se recogió, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 100% hexanos) dio 3-bromo-6-(difluorometil)-2-metoxi-piridina (900 mg, 65%) como aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (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.

Intermedio H

4-amino-5-fluoropicolinato de etilo

[0839]



H

Etapa 1:

[0840] Se añadió TEA (66,17 g) a una mezcla de 2-bromo-5-fluoropiridin-4-amina (25 g, 0,131 mol) en DCM (250 mL) a 25-30 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 15-20 °C. Se añadió lentamente anhídrido boc (57,13 g, 0,262 mol) a lo largo de 15 a 30 min. Se observó una exotermia de 3 a 5°. La temperatura se elevó a 25-30 °C y se mantuvo durante 24-36h. Se añadieron más TEA (13,23 g, 0,131 mol) y anhídrido Boc (14,27 g, 0,065 mol) y la mezcla se agitó durante otras 12-18 h a 25-30 °C. La mezcla de reacción se apagó por adición lenta de agua (250 mL) a 10-20 °C durante 1-2h. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (125 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa al 10% de NaCl (250 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo.* Se añadió EtOAc (25 ml) al sólido de color marrón y la mezcla se agitó durante 10-15 min a 25-30 °C. Se añadió lentamente hexano (50,0 mL) a 25-30 °C, lo que hizo precipitar un sólido. La mezcla se agitó de 30 a 45 min a 25-30 °C. El sólido se filtró, se lavó con hexano (12,5 mL) y se secó al vacío durante 2-3 h a 40-45 °C para dar (2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (26,68 g, rendimiento del 70%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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:

[0841] Se añadieron $Pd(dppf)Cl_2$ (7,54g, 10,3 mmol) y TEA (15,64g, 154,5 mmol) a una mezcla de (2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)carbamato de terc-butilo (15g, 51,25 mmol) en etanol (300 mL) a 25-30 °C bajo atmósfera de nitrógeno en una botella Parr. La mezcla resultante se agitó en el hidrogenador Parr bajo una presión de monóxido de carbono de 60 psi a 75-80 °C durante 16-20h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25-30 °C. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con etanol (150 mL). Los filtrados se concentraron *in vacuo* a 40-45 °C. La purificación por cromatografía flash (SiO_2, 0 a 10% EtOAc en hexanos) dio 4-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-fluoropicolinato de etilo (10 g, 68%). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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.

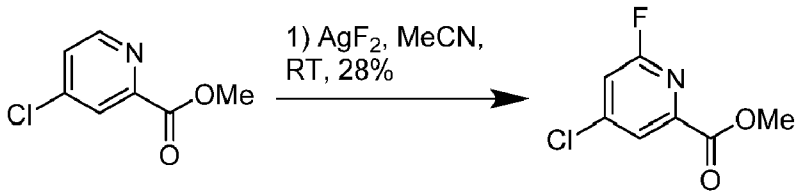
Etapa 3:

[0842] 4-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-fluoropicolinato de etilo (14 g, 49,25 mmol) se agitó a temperatura ambiente en una mezcla de TFA (56 mL) y DCM (140 mL). Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró *in vacuo* y el pH de la solución se ajustó a 8-9 añadiendo una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron *in vacuo* para dar 4-amino-5-fluoropicolinato de etilo (7,53 g, 83%). ^{1}H NMR (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, encontrada 184.84 $(M+1)^+$.

Intermedio I

4-cloro-6-fluoropicolinato de metilo

[0843]



I

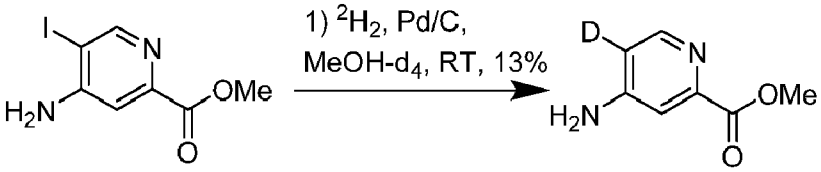
Etapa 1:

[0844] A una mezcla agitada de 4-cloropiridina-2-carboxilato de metilo (625 mg, 3,643 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se añadió fluoruro de plata (1,7 g, 11,655 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió fluoruro de plata adicional (530 mg, 3,634 mmol) y se continuó la agitación durante 24 h más. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *in vacuo.* La purificación por cromatografía flash (25g SiO_2, 0 a 100% EtOAc en heptano) dio 4-cloro-6-fluoropicolinato de metilo (200 mg, 28%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*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.

Intermedio J

4-aminopicolinato-5-d de metilo

[0845]



J

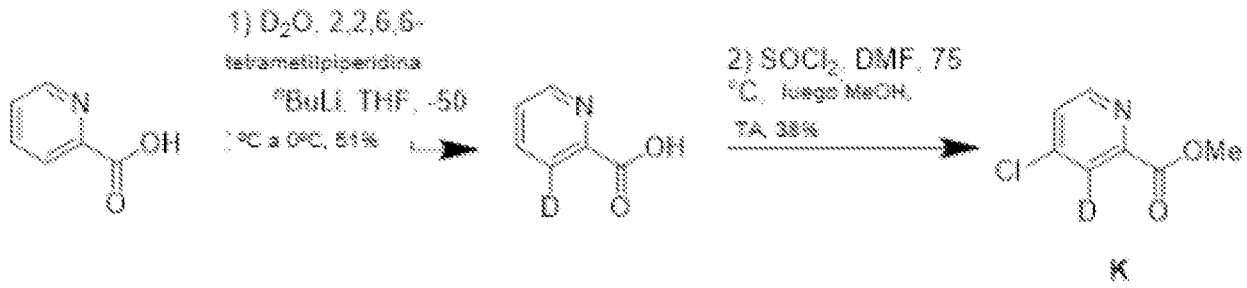
Etapa 1:

[0846] Una mezcla de 4-amino-5-iodo-piridina-2-carboxilato de metilo (1 g, 3,5965 mmol), K_2CO_3 (0,5 g, 3,6178 mmol) y paladio sobre carbono (200 mg, 5 % p/p, 0,0940 mmol) en metanol-d4 (8 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas deuterio (globo) durante 20 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y se concentró *in vacuo* para dar un sólido blanco. Purificación por cromatografía de fase inversa (Biotage Isolera, 30 g, cartucho flash SiliaSep C18 Monomeric 25 µm Silicycle, 0 a 100% acetonitrilo conteniendo 0,1% de hidróxido de amonio en agua conteniendo 0,1% de hidróxido de amonio) para dar 4-amino-5-deuterio-piridina-2-carboxilato de metilo (77 mg, 13%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (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, encontrada 154.08 $(M+1)^+$.

Intermedio K

4-cloropicolinato-3-d de metilo

[0847]



K

Etapa 1:

[0848] Se enfrió a -50 °C una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (3,442 g, 4,147 mL, 24,369 mmol) en THF (40 mL). Se añadió gota a gota ^{n}BuLi (1,6 M en hexanos) (20,307 mL de 1,6 M, 32,492 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, después se añadió ácido piridina-2-carboxílico (1 g, 8,1229 mmol). Tras agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se añadió óxido de deuterio (813,40 mg, 0,813 mL, 40,614 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró *in vacuo* para dar un sólido marrón pálido que se agitó en una mezcla 9:1 de DCM y MeOH (20 mL) durante 30 min. El sólido se filtró y los filtrados se concentraron *in vacuo* para dar una primera cosecha de ácido 3-deuteriopiridin-2-carboxílico (353 mg, 32%). El sólido se sometió una segunda vez al mismo tratamiento para dar una segunda cosecha de ácido 3-deuteriopiridin-2-carboxílico (214 mg, 19%). ^{1}H NMR (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% de incorporación de deuterio observada por NMR.

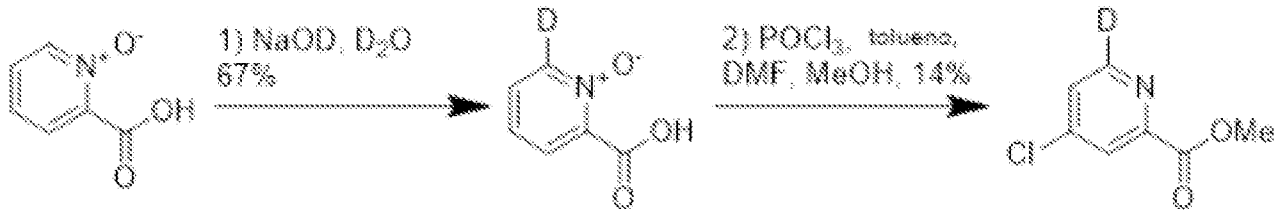
Etapa 2:

[0849] Se añadió DMF (47,200 mg, 0,05 mL, 0,6457 mmol) a 45 °C a una solución de cloruro de tionilo (1,957 g, 1,2 mL, 16,451 mmol). Se añadió ácido 3-deuteriopiridin-2-carboxílico (400 mg, 3,0617 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió tolueno (1 mL). La mezcla se concentró *in vacuo* y se repitió el mismo proceso. Se añadió metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentró *in vacuo*. El residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 mL) y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía flash (Biotage Isolera, 25 g, cartucho flash SiliaSep 25 µm Silicycle, 30% a 100% de acetato de etilo en heptano) dio 4-cloro-3-deuterio-piridina-2-carboxilato de metilo (210 mg, 38%) como sólido marrón pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H) ppm.

Intermedio L

Metil 4-cloropicolinato-6-d

[0850]



Etapa 1:

[0851] Se agitó a 80 °C durante 4 h una mezcla de 1-óxido de 2-carboxipiridina (2,94 g, 21,135 mmol) y deuteróxido de sodio (5 mL de solución al 40 % p/p en agua, 46,493 mmol) en agua deuterada (5 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico concentrado (6 mL) a 0 °C y el sólido se recogió por filtración. El filtrado se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y el sólido adicional se recogió por filtración. Los sólidos se combinaron para dar 1-óxido-6-d de 2-carboxipiridina (2,08 g, 67%) como sólido blanco. ^{1}H NMR (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% de incorporación de deuterio observada por NMR.

Etapa 2:

[0852] Se añadió $POCl_3$ (822,50 mg, 0,5 mL, 5,3642 mmol) a una mezcla agitada de tolueno (2,5 mL) y DMF (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió *1-óxido-6-d* de 2-carboxipiridina (150 mg, 1,0170 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C y, a continuación, durante 18 h más a temperatura ambiente. La mezcla se concentró *in vacuo* hasta aproximadamente el 50% de su volumen. Se añadió metanol (5 mL) y la mezcla se concentró de nuevo *in vacuo* hasta aproximadamente el 50% de su volumen. La solución obtenida se añadió a una solución acuosa saturada de NaHCOs (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron *in vacuo.* El material bruto se combinó con otro lote de la misma escala. La purificación por cromatografía flash (Biotage Isolera, 12 g, cartucho flash SiliaSep 25 µm Silicycle, 0 a 50% de acetato de etilo en heptano) dio 4-cloropicolinato-6-d de metilo (29 mg, 14%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-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, encontrada 173.01 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.15 minutos.

Ejemplo 34

Ensayo E-VIPR de Detección y Medición de Propiedades de Inhibición Na v

[0853] Los canales iónicos de sodio son proteínas dependientes de voltaje que pueden activarse induciendo cambios de voltaje en la membrana mediante la aplicación de campos eléctricos. El instrumento de estimulación eléctrica y los métodos de uso, denominados E-VIPR, se describen en la publicación internacional N.º WO 2002/008748 A3 y C.-J. Huang et al. Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006). El instrumento consta de un manipulador de placas de microtitulación, un sistema óptico para excitar el colorante cumarina y registrar simultáneamente las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de forma de onda, un amplificador controlado por corriente o voltaje y pares de electrodos paralelos que se insertan en los pocillos de las placas de ensayo. Bajo control informático integrado, este instrumento pasa protocolos de estímulos eléctricos programados por el usuario a las células dentro de los pocillos de la placa de microtitulación.

[0854] 16-20 horas antes de ejecutar el ensayo en E-VIPR, células HEK expresando una forma truncada de Nav 1.8 humano con actividad de canal completa fueron sembradas en placas de microtitulación de 384 pocillos, pre-recubiertas con matrigel, a una densidad de 25,000 células por pocillo. Se añadió un 2,5-5% de virus KIR2.1 Bacmam a la suspensión celular final antes de sembrar en placas celulares. Las células HEK se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con un 10% de FBS (suero bovino fetal, cualificado; Sigma #F4135), 1% de NEAA (aminoácidos no esenciales, Gibco #11140), 1% de HEPES (Gibco #15630), 1% de Pen-Strep (penicilina-estreptomicina; Gibco #15140) y 5 µg/ml de blasticidina (Gibco #R210-01). Las células se expandieron en frascos de cultivo celular con tapón ventilado, con una humedad del 90-95% y un 5% CO_2.

[0855] Reactivos y soluciones madre:

100 mg/mL de Pluronic F-127 (Sigma #P2443), en DMSO seco
Placas compuestas: Coming Fondo redondo de polipropileno de 384 pocillos #3656
Placas celulares: Placas de 384 pocillos tratadas para cultivo de tejidos (Greiner #781091-1B)

[0856] 2,5-5% KIR 2.1 Bacmam virus (de producción propia), preparado como se describe en la Sección 3.3 de J. A. Fornwald et al., Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016). La concentración utilizada puede depender del título viral de cada lote.

[0857] 5 mM $DiSBAC_6(3)$, un aceptor de oxonol sensible al voltaje (número CAS 169211-44-3; 5-[3-(1,3-dihexilhexahidro-4,6-dioxo-2-tioxo-5-pirimidinil)-2-propen-1-ilideno]-1,3-dihexildihidro-2-tioxo-4,6(1H,SH)-pirimidinediona), en DMSO seco. La preparación de $DiSBAC_6(3)$ es análoga a la de $DiSBAC_4(3)$, como se describe en Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells, González, J.E. y Tsien, R.Y. (1995) Biophys. J. 69, 1272-1280.

[0858] 5 mM CC2-DMPE, un donante de FRET fosfolípido cumarínico unido a membrana disponible comercialmente (número de catálogo K1017 de ThermoFisher Scientific, número CAS 393782-57-5; ácido tetradecanoico, 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-etanodiil] éster) se preparó en DMSO seco. Véase también, Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer, González, J.E. y Tsien, R.Y. (1997) Chem. Biol. 4, 269-277.

El Compuesto de Supresión del Fondo del Ensayo de Tensión (VABSC-1) se prepara en H_2O (89-363 mM, rango utilizado para mantener la solubilidad).
Suero humano (HS, Millipore #S1P1-01KL, o Sigma SLBR5469V y SLBR5470V como mezcla 50%/50%, para una concentración final del ensayo del 25%)

[0859] Tampón Baño1:
Cloruro de Sodio 160 mM (9,35 g/L), Cloruro de Potasio, 4,5 mM (0,335 g/L), Glucosa 10 mM (1,8 g/L), Cloruro de Magnesio (Anhidro) 1 mM (0,095 g/L), Cloruro de Calcio 2 mM (0,222 g/L), HEPES 10 mM (2,38 g/L) en agua.

[0860] Tampón Baño1 Na/TMA Cl:
Cloruro de Sodio 96 mM (5,61 g/L), Cloruro de Potasio 4,5 mM (0,335 g/L), Tetrametilamonio (TMA)-Cl 64 mM (7,01 g/L), Glucosa 10 mM (1,8 g/L), Cloruro de Magnesio (Anhidro) 1 mM (0,095 g/L), Cloruro de Calcio 2 mM (0,222 g/L) HEPES 10 mM (2,38 g/L) en agua.

[0861] Solución de colorante hexílico (concentración 2X):
Tampón Baño1 que contiene 0,5% de β-ciclodextrina (hecho fresco antes de cada uso, Sigma #C4767), 8 µM de CC2-DMPE y 2 µM de $DiSBAC_6(3)$. La solución se preparó añadiendo una reserva de Pluronic F127 al 10% igual a los volúmenes combinados de CC2-DMPE y $DiSBAC_6(3)$. El orden de preparación fue primero mezclar Pluronic y CC2-DMPE, luego añadir $DiSBAC_6(3)$, después mientras se vortexaba añadir Baño1/β-Ciclodextrina.

[0862] Tampón de carga de compuestos (concentración 2X): Tampón Baño1 NalTMA Cl que contiene HS (omitido en los experimentos realizados en ausencia de suero humano (HS))50%, VABSC-1 1 mM, BSA 0,2 mg/ml (en Bath-1), KCl 9 mM, DMSO 0,75%.

Protocolo de ensayo (7 Etapas clave):

[0863]

1) Para alcanzar la concentración final en cada pocillo, se predosificaron 400 nL de cada compuesto (en DMSO puro) en placas de polipropileno de compuestos a una concentración final deseada de 250x a partir de una concentración madre intermedia de 0,075 mM, en una dilución triple de 11 puntos de respuesta a la dosis, lo que dio como resultado una dosis máxima de 300 nM de concentración final en la placa celular. El control del vehículo (DMSO puro), y el control positivo (un inhibidor establecido de $Na_V1.8$, 25 µM final en ensayo en DMSO) se añadieron manualmente a las columnas más externas de cada placa respectivamente. La placa de compuestos se rellenó con 45 µl por pocillo de tampón de carga de compuestos, lo que dio lugar a una dilución 250 veces superior del compuesto tras una transferencia 1:1 del compuesto a la placa celular (véase la Etapa 6). La concentración final de DMSO para todos los pocillos del ensayo fue del 0,625% (se añadió un 0,75% de DMSO al tampón de carga de compuestos para obtener una concentración final de DMSO del 0,625%). Este protocolo de dilución del ensayo se ajustó para poder ensayar un rango de dosis mayor en presencia de HS o si se alteraba el volumen final del ensayo.
2) Se preparó una solución de colorante hexílico.
3) Se prepararon placas de células. El día del ensayo, se aspiró el medio y se lavaron las células tres veces con 80 µl de tampón Bath-1, manteniendo 25 µl de volumen residual en cada pocillo.
4) Se dispensaron 25 µl por pocillo de solución de colorante hexílico en las placas de células. Las células se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente o en condiciones de oscuridad.
5) Se dispensaron 45 µl por pocillo de tampón de carga de compuestos en las placas de compuestos.
6) Las placas de células se lavaron tres veces con 80 µl por pocillo de tampón Bath-1, dejando 25 µl de volumen

residual. A continuación, se transfirieron 25 µl por pocillo de la placa de compuestos a cada placa de células. La mezcla se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente.
7) La placa de células que contenía el compuesto se leyó en el E-VIPR utilizando el amplificador controlado por corriente para emitir impulsos de onda de estimulación utilizando una forma de onda bifásica simétrica. Los protocolos de estímulo eléctrico programados por el usuario fueron de 1,25-4 amperios y 4-6 milisegundos de anchura de pulso (dependiendo de la composición del electrodo) se administraron a 10 Hz durante 10 segundos. Se realizó un registro previo al estímulo en cada pocillo durante 0,5 segundos para obtener la línea de base de las intensidades no estimuladas. A la onda de estimulación le siguieron 0,5 segundos de registro posterior a la estimulación para examinar la relajación hasta el estado de reposo. Todas las respuestas E-VIPR se midieron a una frecuencia de adquisición de 200 Hz.

Análisis de datos:

[0864] Los datos fueron analizados y reportados como relaciones normalizadas de intensidades de emisión medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. La respuesta en función del tiempo se comunicó como los coeficientes obtenidos mediante la siguiente fórmula:

$$R(t) = \frac{(\text{intensidad}_{460\ nm})}{(\text{intensidad}_{580\ nm})}$$

[0865] Los datos se redujeron aún más calculando las relaciones inicial (R_i) y final (R_f). Se trata de los valores medios de la proporción durante parte o la totalidad del periodo previo a la estimulación y durante puntos de muestreo durante el periodo de estimulación. A continuación, se calculó la relación de fluorescencia (R_f/R_i) y se registró en función del tiempo.

[0866] Las respuestas de control se obtuvieron realizando ensayos en presencia del control positivo, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo vehículo DMSO). Las respuestas a los controles negativos (*N*) y positivos (*P*) se calcularon como se ha indicado anteriormente. El compuesto antagonista % de actividad *A* se definió entonces como:

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

donde X es la relación respuesta del compuesto de ensayo. Utilizando este protocolo de análisis, se trazaron las curvas dosis-respuesta y se generaron los valores IC_{50} para varios compuestos de la presente invención, como se indica a continuación en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Valores IC_{50} de compuestos de la invención generados en presencia de suero humano en el ensayo 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
3b	A
4	D
5	B
6	D

(continuación)

Comp #	IC_{50} (μM)
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

(continuación)

Comp #	IC_{50} (μM)
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
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

(continuación)

Comp #	IC_{50} (μM)
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

(continuación)

Comp #	IC_{50} (μM)
116	A
137	D
138	B
146	B
150	D
151	B

Tabla 2. Valores IC_{50} de compuestos de la invención generados en ausencia de suero humano en el ensayo 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)

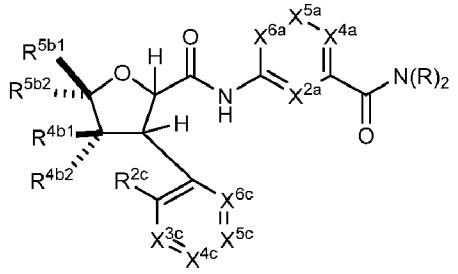
Comp #	IC_{50} (μM)
42	A
43	C
50	B
114	B
117	B
118	A
119	A
120	B
121	A
122	A
123	A
124	A
126	A
127	A
128	A
128	B
129	A
131	D
132	A
133	B
134	C
135	D
136	A

(continuación)

Comp #	IC_{50} (μM)
139	D
140	B
141	D
147	A
148	A
149	A
152	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



I

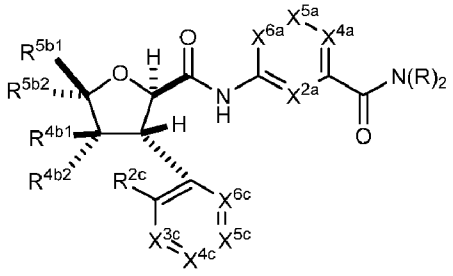
,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
X^{2a} es N, N^+-O^-, o C-R^{2a};
X^{4a} es N, N^+-O^-, o C-R^{4a};
X^{5a} es N, N^+-O^-, o C-R^{5a};
X^{6a} es N, N^+-O^-, o C-R^{6a};
cada R es independientemente H o alquilo C_1-C_6;
R^{2a}, R^{4a}, R^{5a}, y R^{6a} son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
X^{3c} es N o C-R^{3c};
X^{4c} es N o C-R^{4c};
X^{5c} es N o C-R^{5c};
X^{6c} es N o C-R^{6c};
R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o -L^1-L^2-(cicloalquilo C_3-C_6), en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-2 halo;
L^1 es un enlace u O;
L^2 es un enlace o alquileno C_1-C_6;
R^{3c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{4c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y
R^{6c} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;
siempre que no más de dos de X^{2a}, X^{4a}, X^{5a}, y X^{6a} sean N o N^+-O^-; y
siempre que no más de uno de X^{3c}, X^{4c}, X^{5c}, y X^{6c} sea N.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

x^{2a} es C-R^{2a};
X^{5a} es C-R^{5a};
X^{6a} es C-R^{6a};
R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6;
X^{3c} es C-R^{3c};
X^{4c} es C-R^{4c};
X^{5c} es C-R^{5c};
X^{6c} es C-R^{6c}; y
R^{2c} es H, OH, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6.

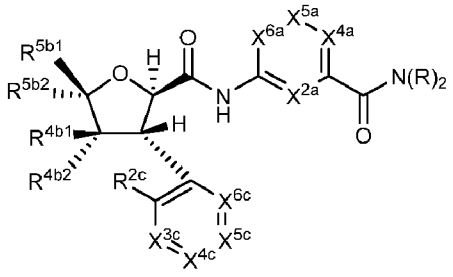
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-A)



I-A ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto tiene la fórmula (I-B)



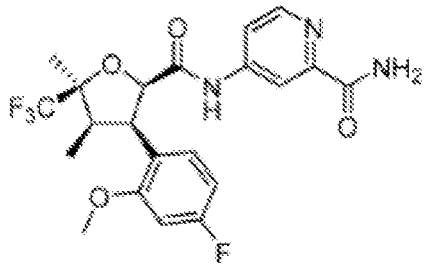
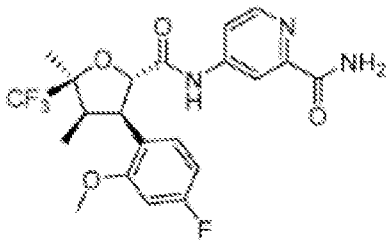
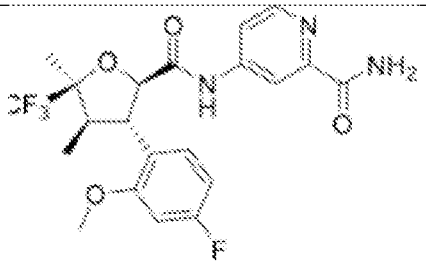
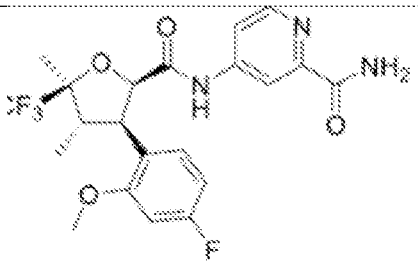
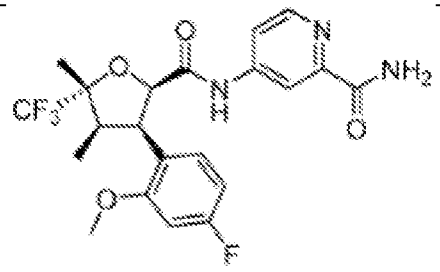
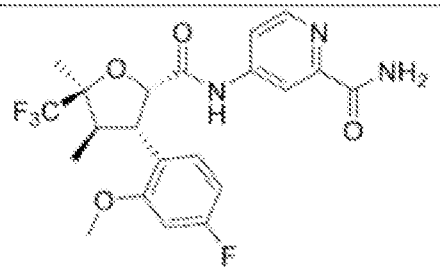
I-B ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

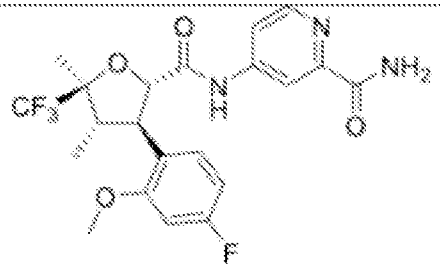
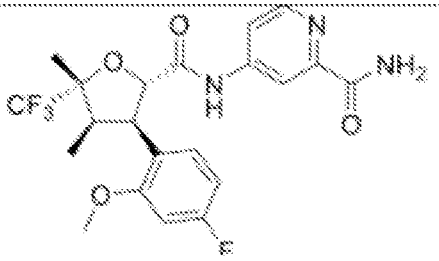
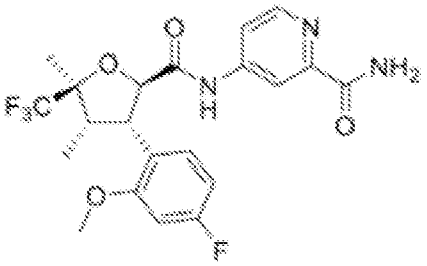
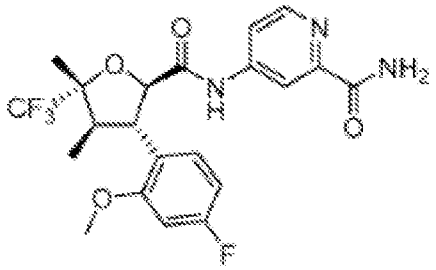
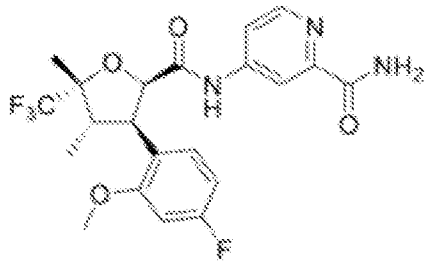
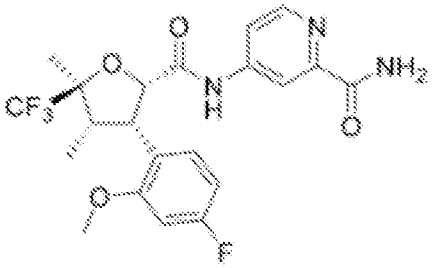
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

(a) X^{4a} es C-R^{4a} y R^{4a} es H o halo; o en el que X^{4a} es N; y/o
(b) cada R es H o C_3, opcionalmente donde cada R es H; y/o
(c) X^{2a} es C-R^{2a}; y R^{2a} es H, halo, o alquilo C_1-C_6, opcionalmente donde X^{2a} es C-R^{2a}; y R^{2a} es H; y/o
(d) X^{5a} es C-R^{5a}; y R^{5a} es H, halo, o alquilo C_1-C_6; opcionalmente donde X^{5a} es C-R^{5a}; y R^{5a} es H; y/o
(e) X^{6a} es C-R^{6a}; y R^{6a} es H, halo, o alquilo C_1-C_6 ; opcionalmente donde X^{6a} es C-R^{6a}; y R^{6a} es H; y/o
(f) R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6; o R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6; o R^{4b1} y R^{4b2} son cada uno independientemente H o CH_3; o R^{4b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{4b2} es H; o R^{4b1} es H, y R^{4b2} es alquilo C_1-C_6; o R^{4b1} es CH_3, y R^{4b2} es H; o R^{4b1} es H, y R^{4b2} es CH_3; y/o
(g) R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; o R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; o R^{5b1} y R^{5b2} son cada uno independientemente H, CH_3, o CF_3; o R^{5b1} es alquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es haloalquilo C_1-C_6; o R^{5b1} es haloalquilo C_1-C_6, y R^{5b2} es alquilo C_1-C_6; o R^{5b1} es CH_3, y R^{5b2} es CF_3; o R^{5b1} es CF_3, y R^{5b2} es CH_3; y/o
(h) R^{2c} es OH, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6; y/o
(i) X^{3c} es C-R^{3c}, siendo opcionalmente R^{3c} H, halo o alquilo C_1-C_6; y/o
(j) X^{4c} es C-R^{4c}; y R^{4c} es H, halo, o haloalquilo C_1-C_6, opcionalmente donde R^{4c} es halo; y/o
(k) X^{5c} es C-R^{5c}; y R^{5c} es H o halo, opcionalmente donde R^{5c} es H; y/o
(l) X^{6c} es C-R^{6c}; y R^{6c} es H o halo, opcionalmente donde R^{6c} es H.

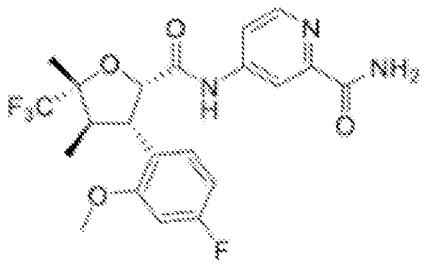
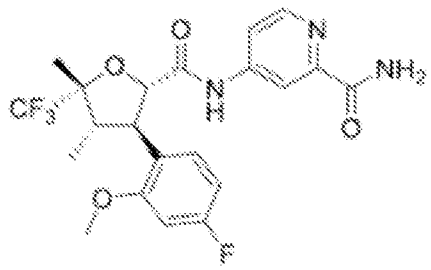
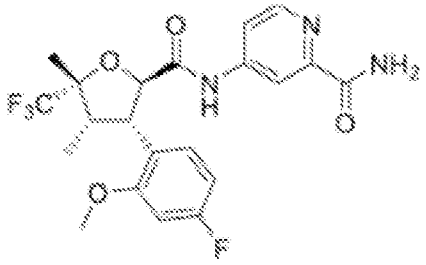
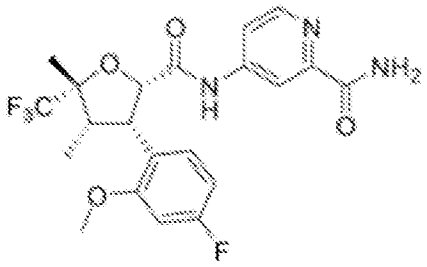
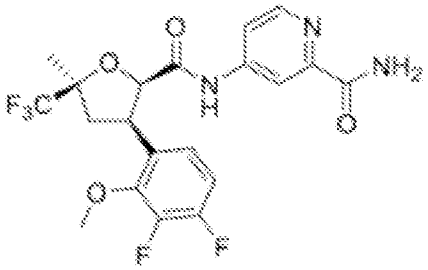
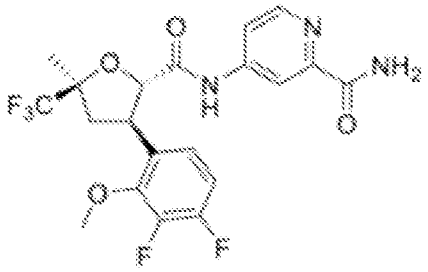
6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona de:

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

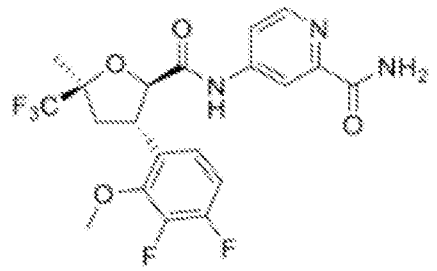
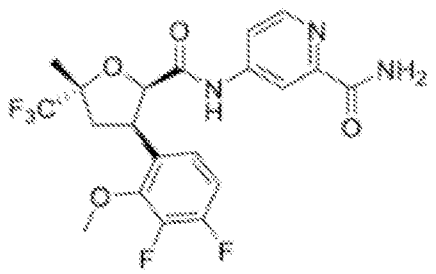
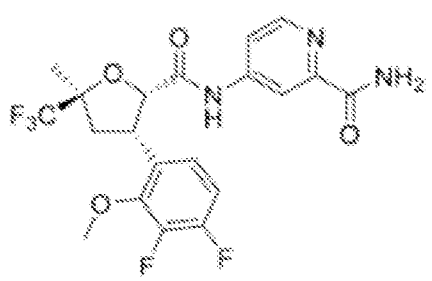
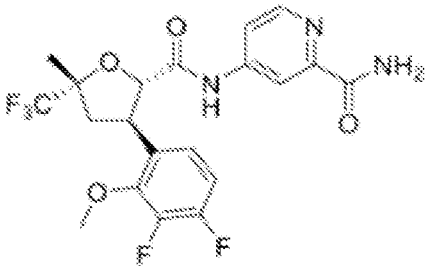
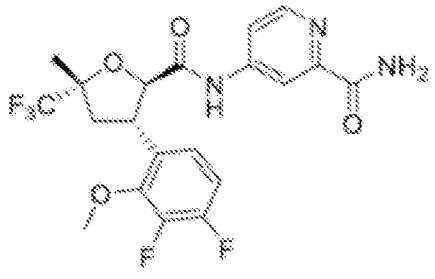
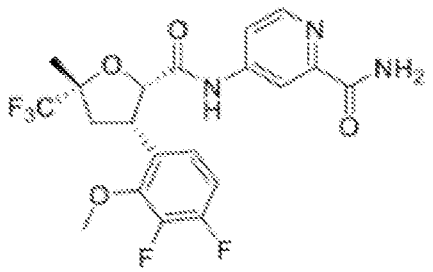
(continuación)

	
4–((2S,3R,4S,5S)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

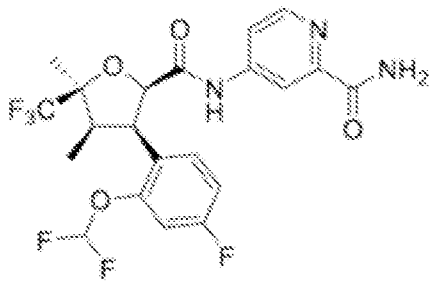
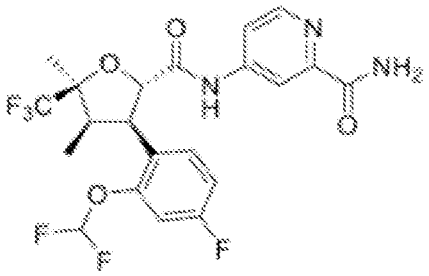
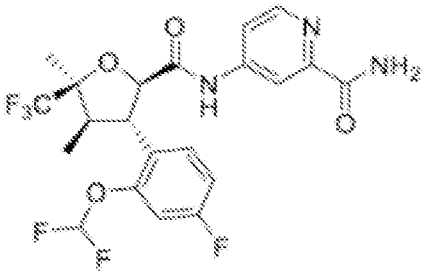
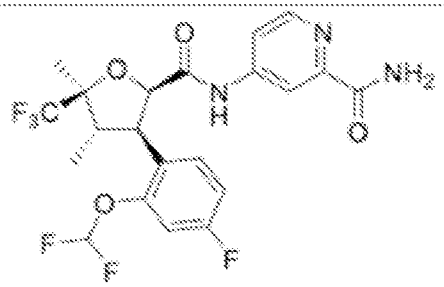
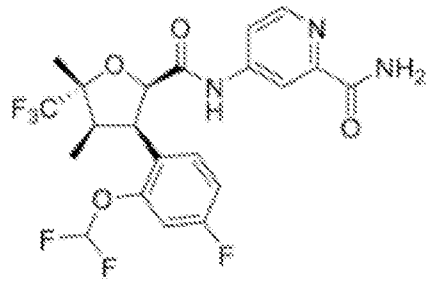
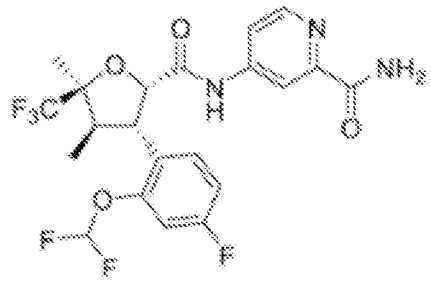
(continuación)

 4–((2S,3S,4R,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3R,4S,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3S,4S,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3S,4S,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

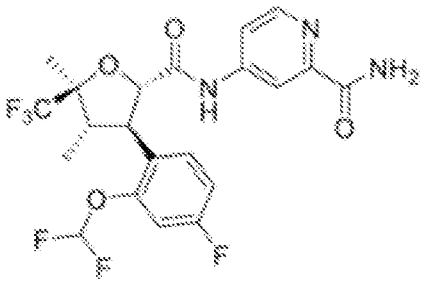
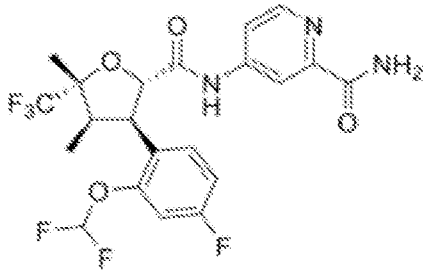
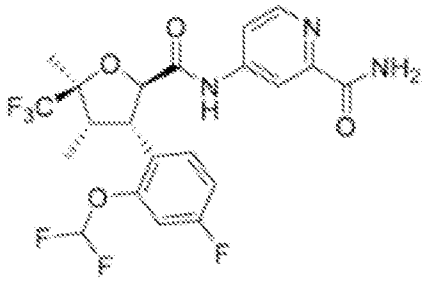
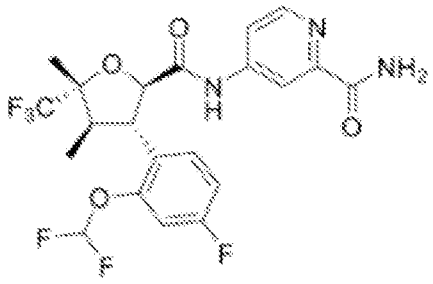
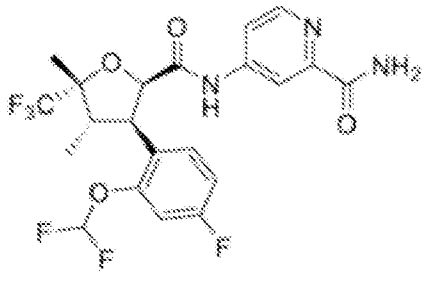
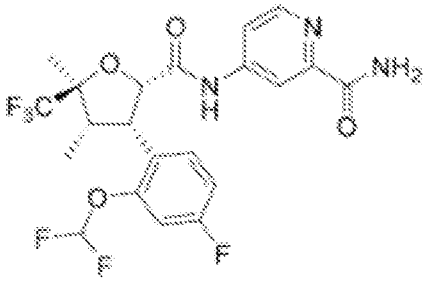
(continuación)

 4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	 4-((2R,3R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
 4-((2S,3S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	 4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
 4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	 4-((2S,3S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida

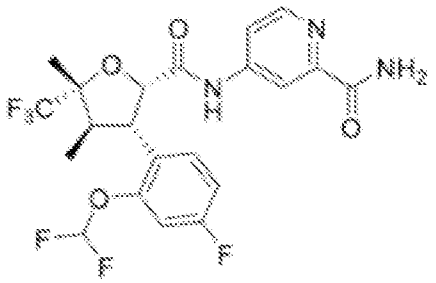
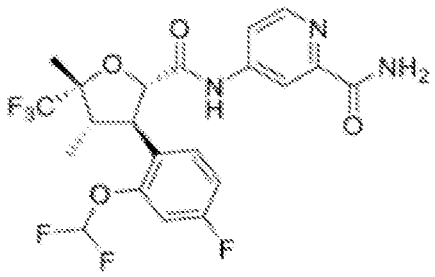
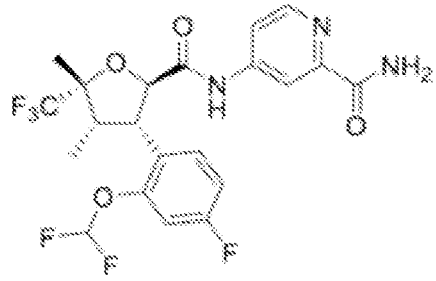
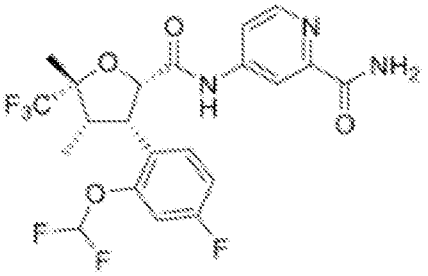
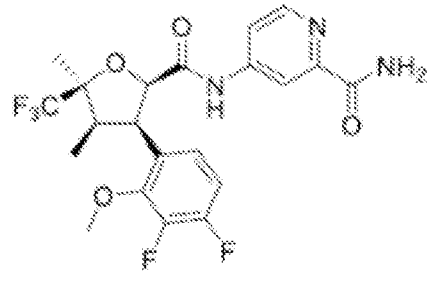
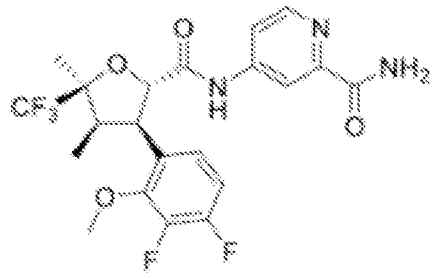
(continuación)

	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

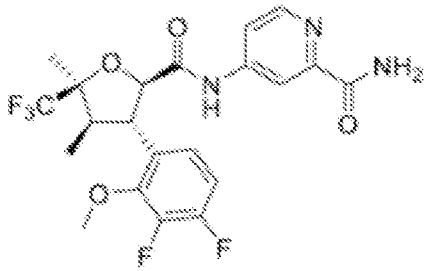
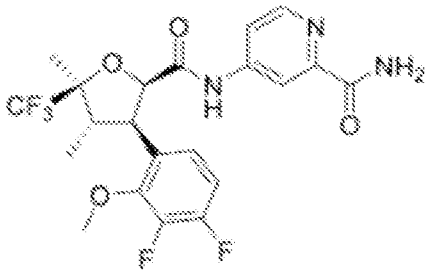
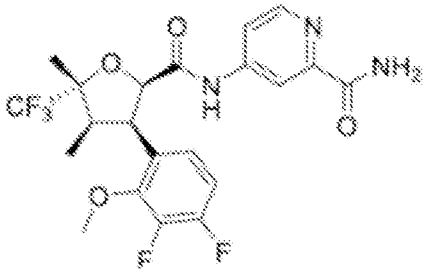
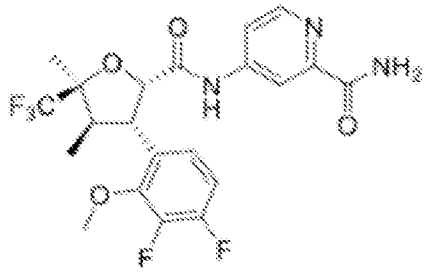
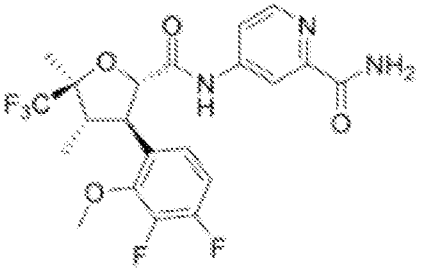
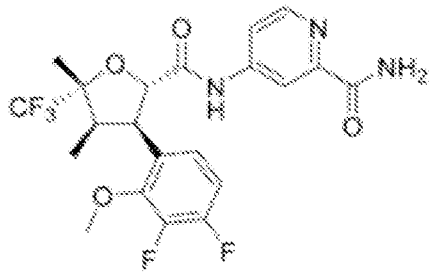
(continuación)

 4–((2S,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2R,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

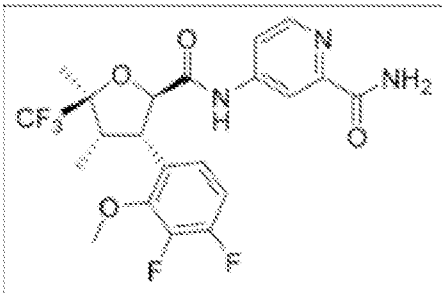
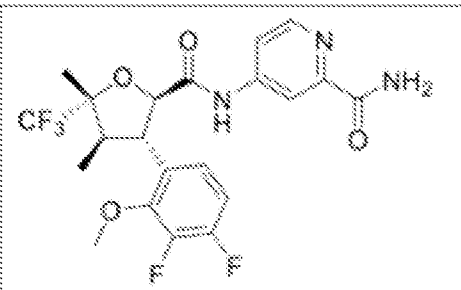
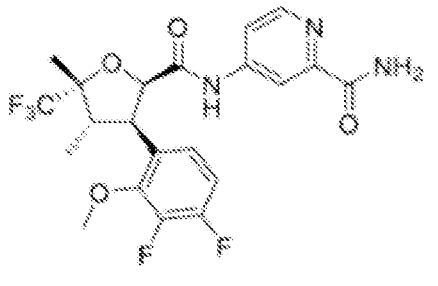
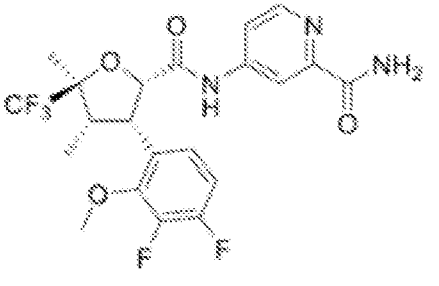
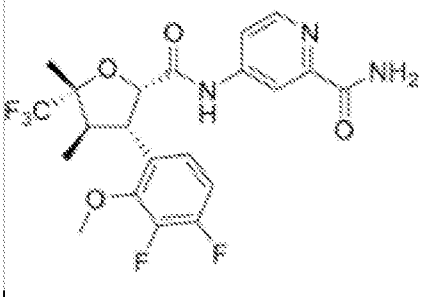
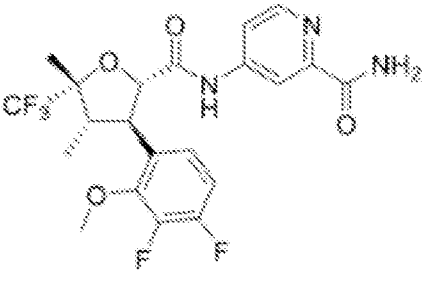
(continuación)

	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

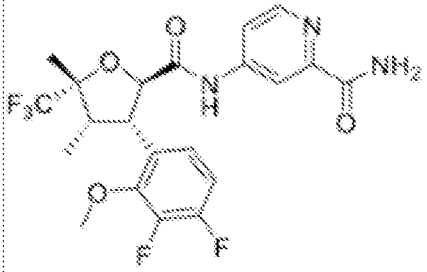
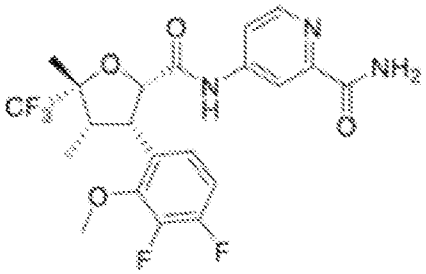
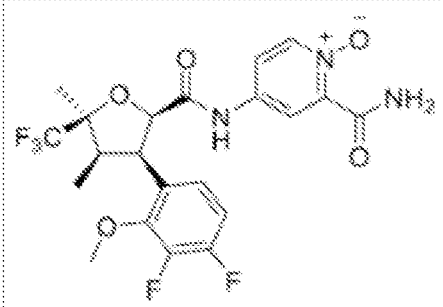
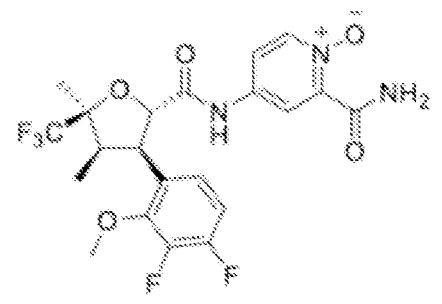
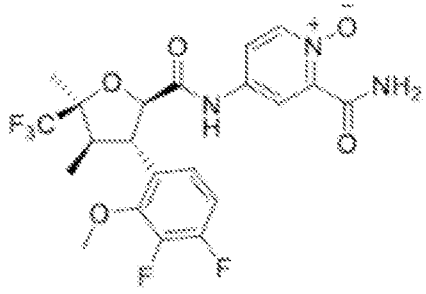
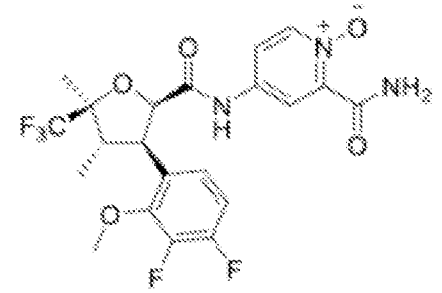
(continuación)

 4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2R,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2S,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

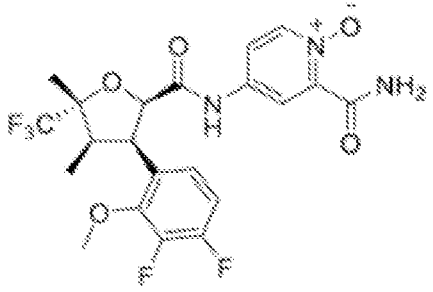
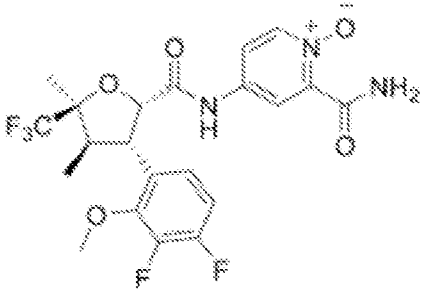
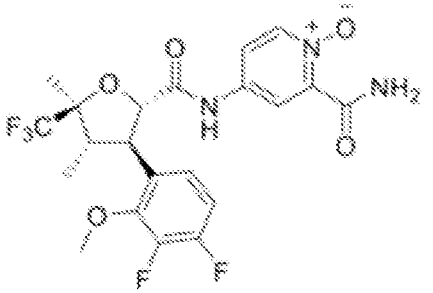
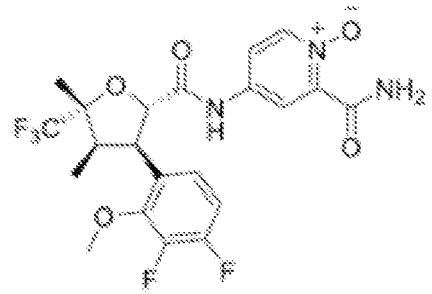
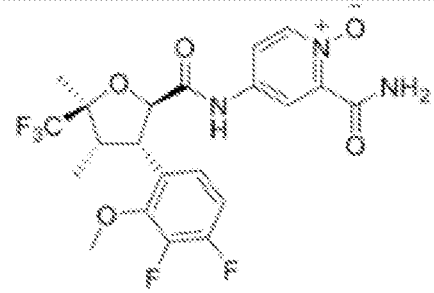
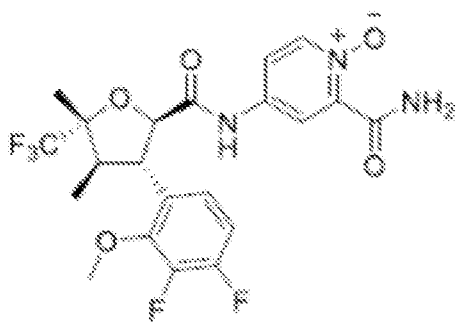
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

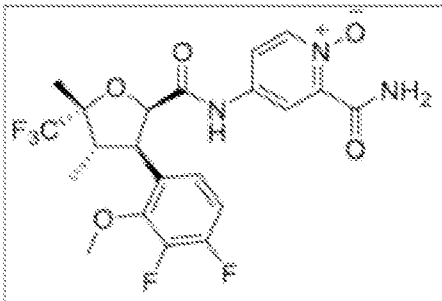
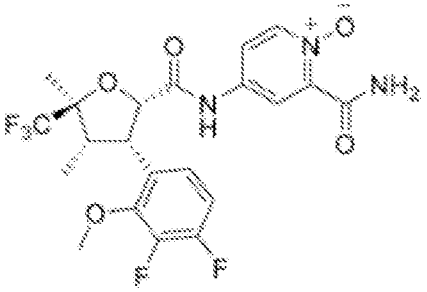
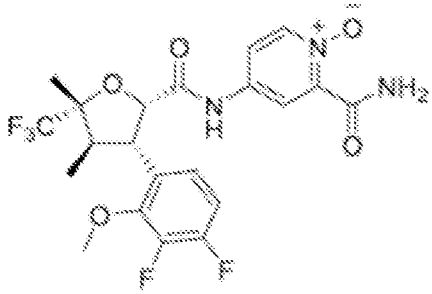
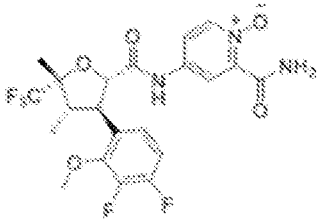
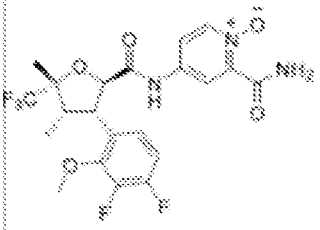
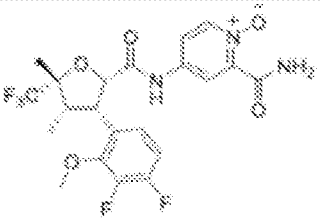
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
2–carbamoil–4–((2R,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2R,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido

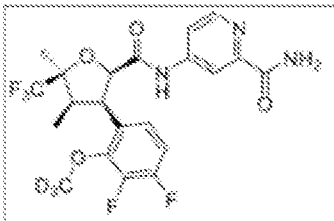
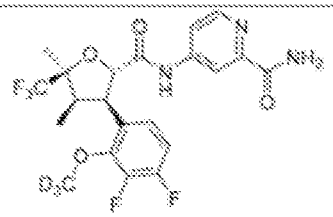
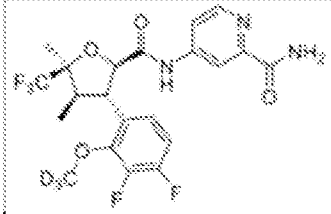
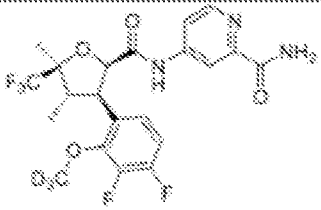
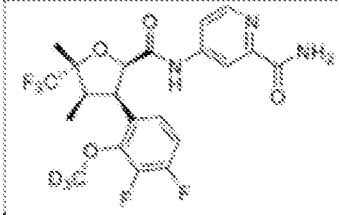
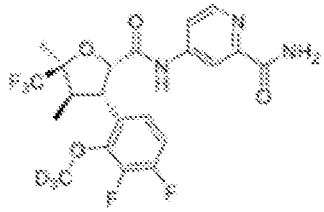
(continuación)

	
2–carbamoil–4–((2R,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2S,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2R,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido

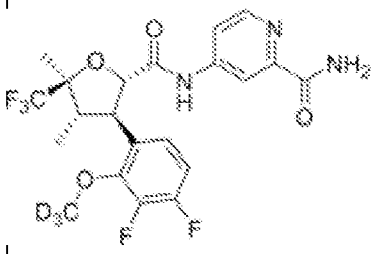
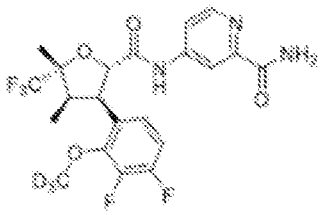
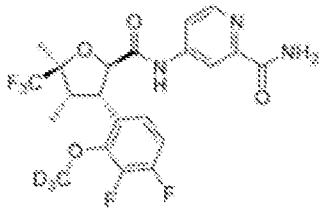
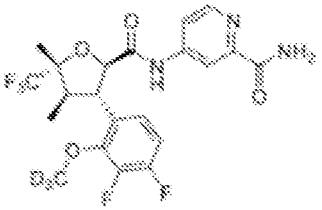
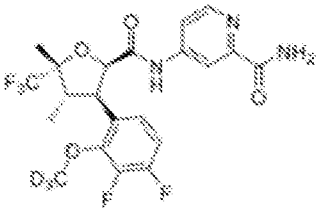
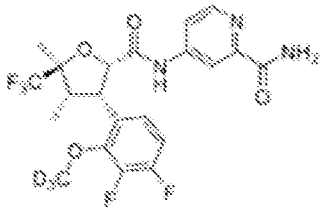
(continuación)

	
2–carbamoil–4–((2R,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2S,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido

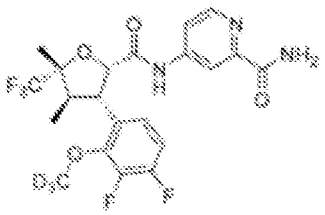
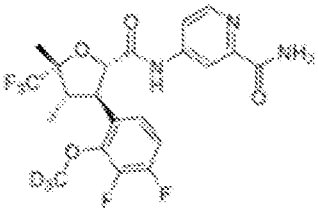
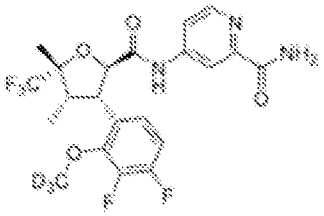
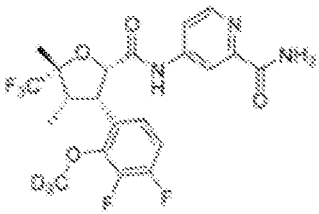
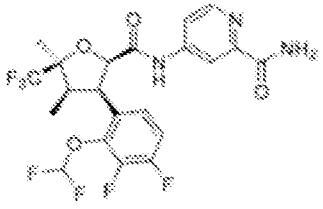
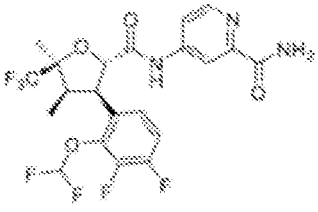
(continuación)

	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi–d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi–d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

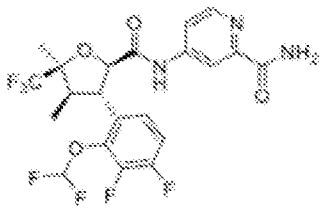
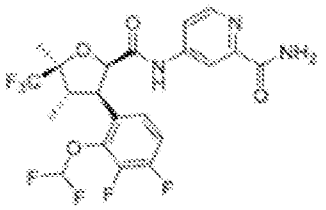
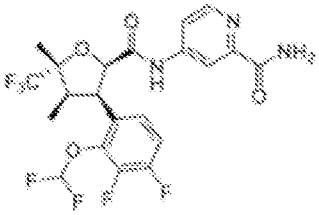
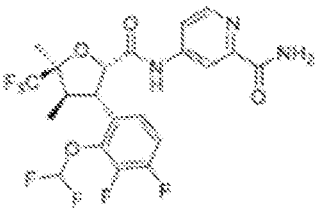
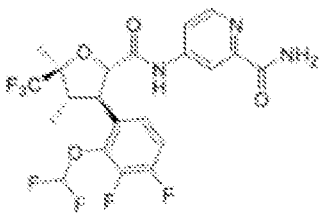
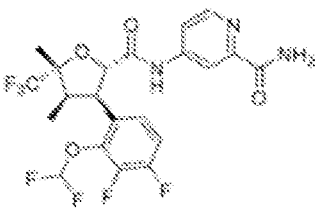
(continuación)

 4–((2S,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi–d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2R,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi–d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

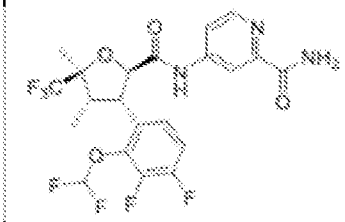
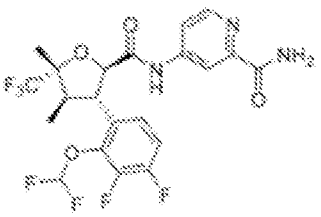
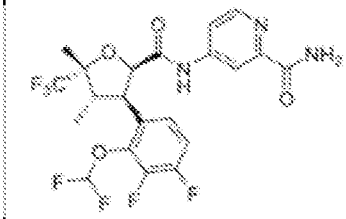
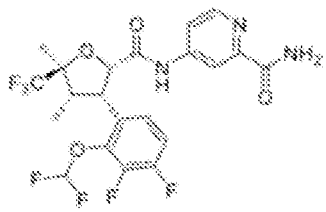
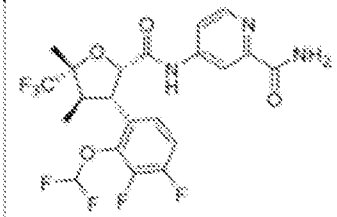
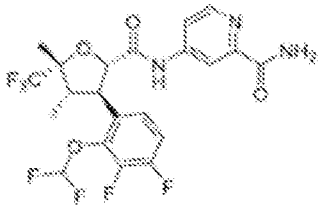
(continuación)

	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi-d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

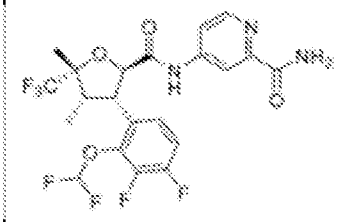
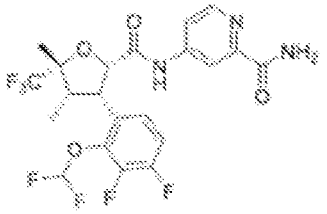
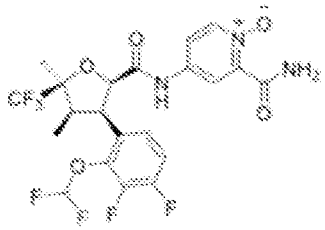
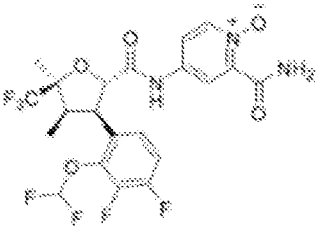
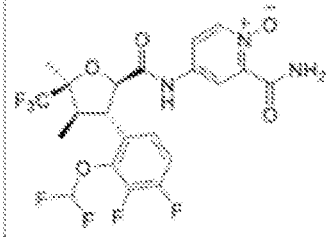
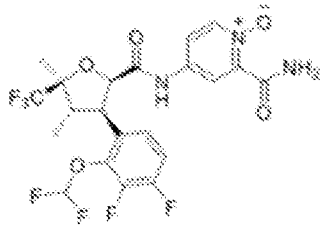
(continuación)

 4–((2R,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2R,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2R,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
 4–((2S,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	 4–((2S,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

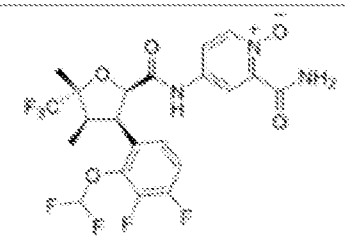
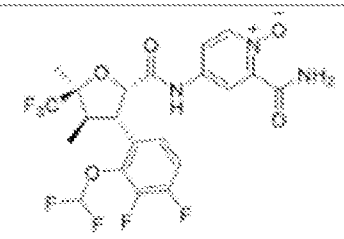
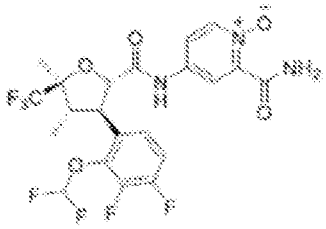
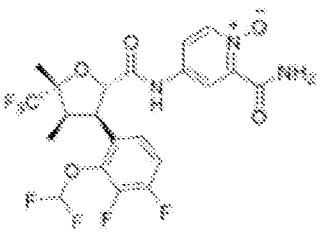
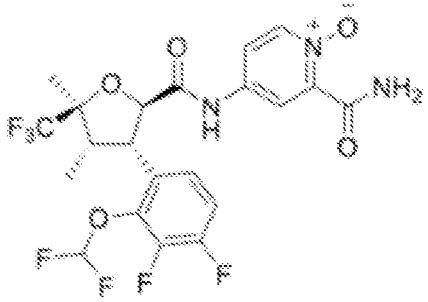
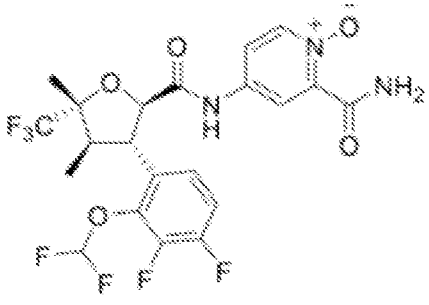
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

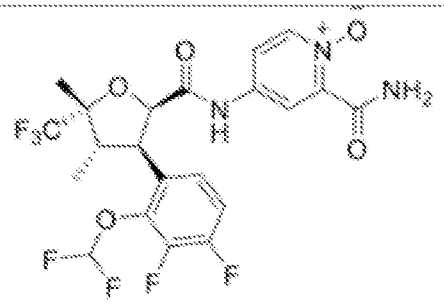
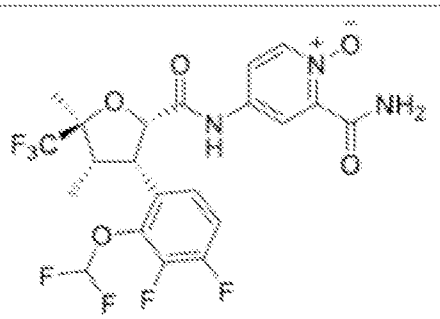
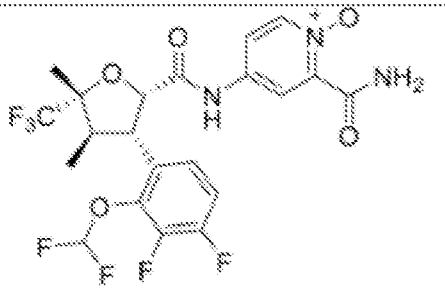
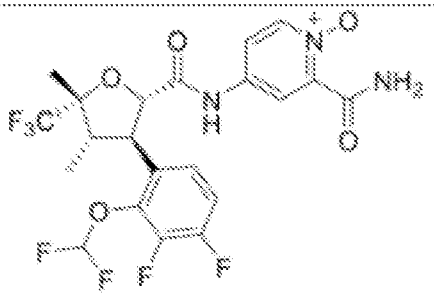
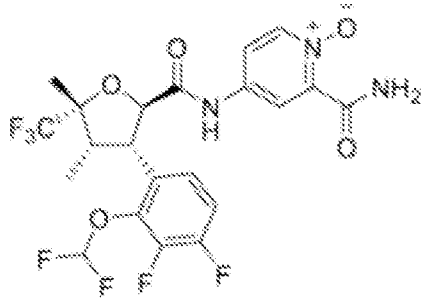
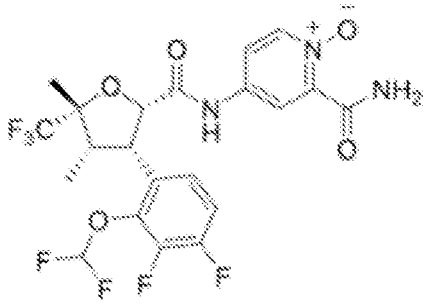
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
2–carbamoil–4–((2R,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4R,5S) 3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2R,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido

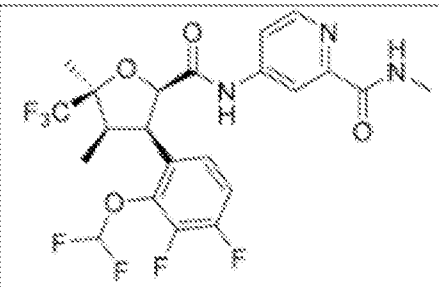
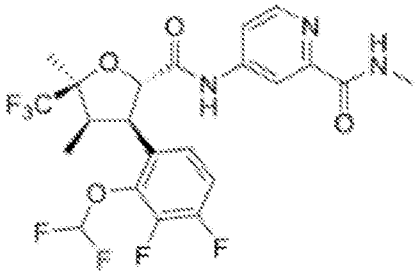
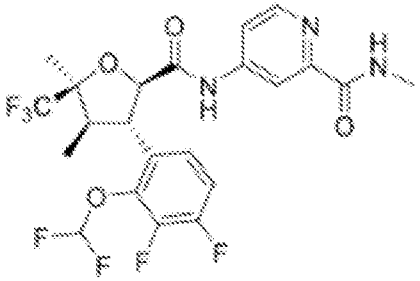
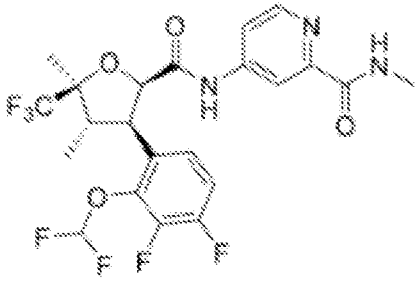
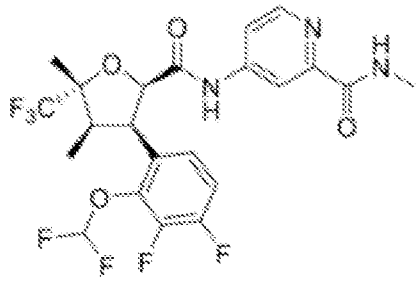
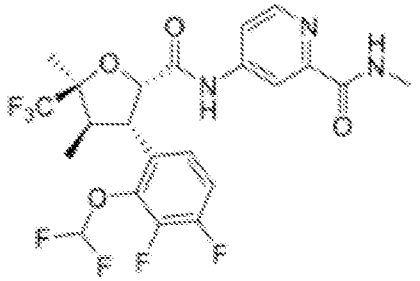
(continuación)

	
2–carbamoil–4–((2R,3R,4R,5R) 3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2S,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2R,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido

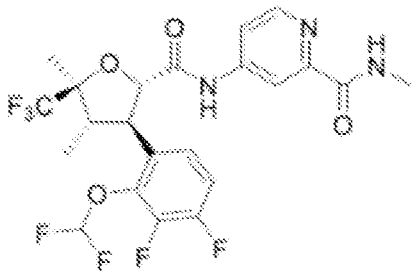
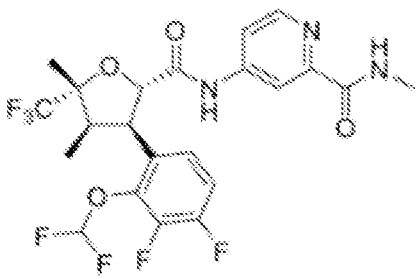
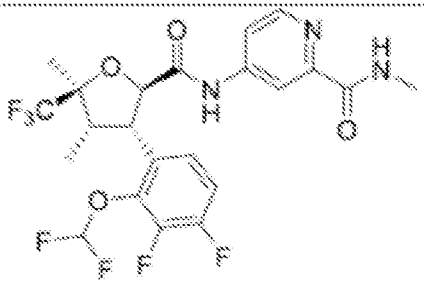
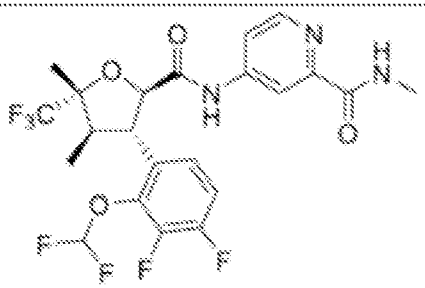
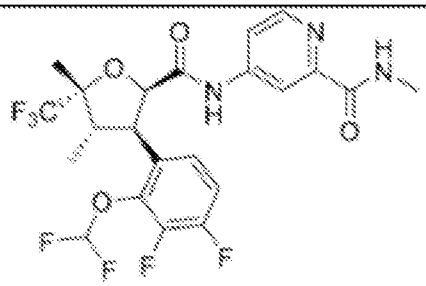
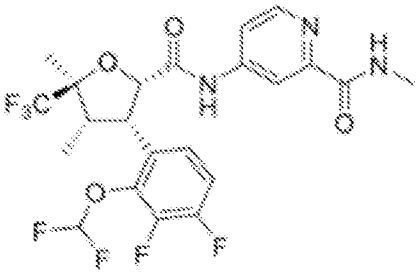
(continuación)

	
2–carbamoil–4–((2R,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2S,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido

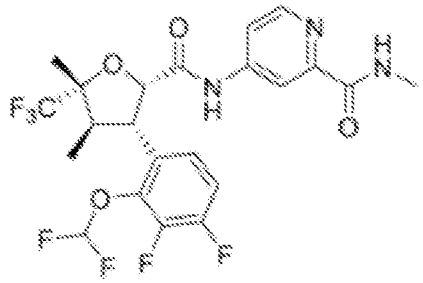
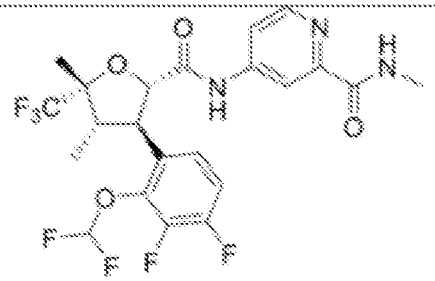
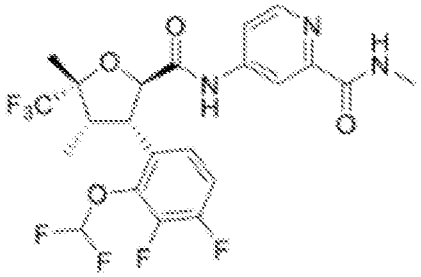
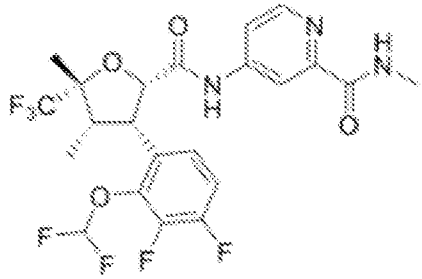
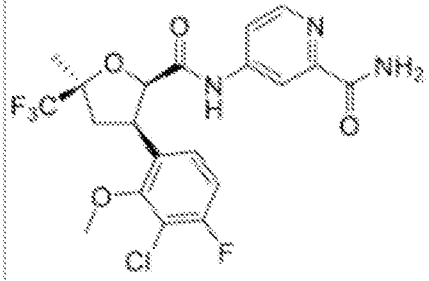
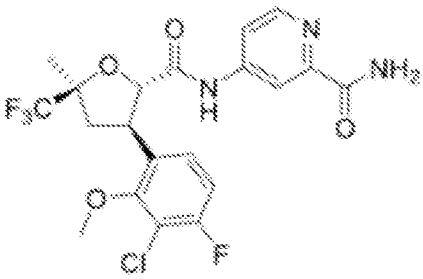
(continuación)

	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metil picolinamida

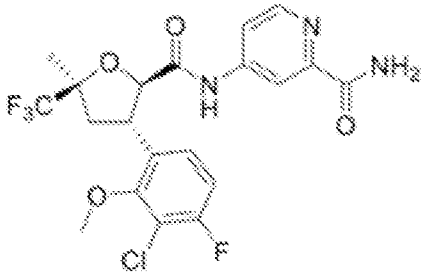
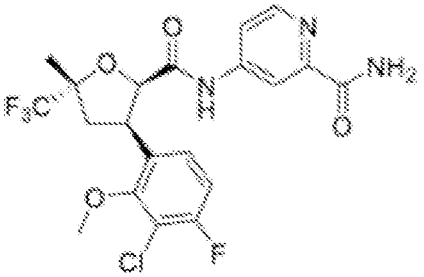
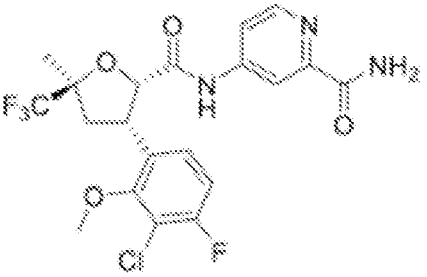
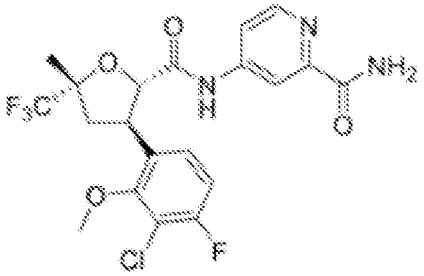
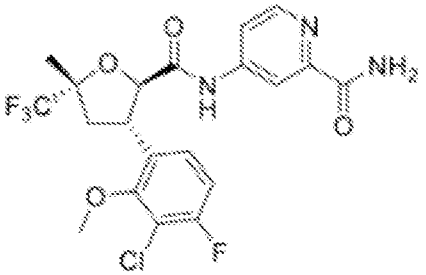
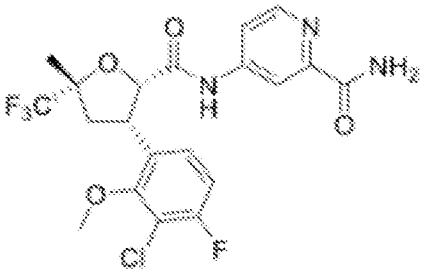
(continuación)

 4–((2S,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	 4–((2S,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
 4–((2R,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	 4–((2R,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
 4–((2R,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	 4–((2S,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida

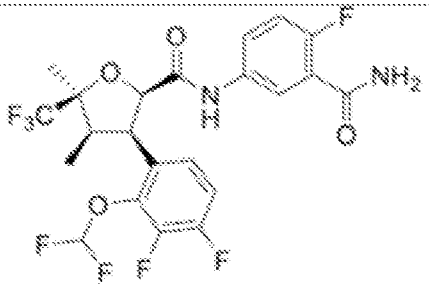
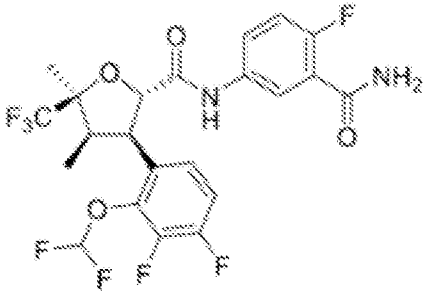
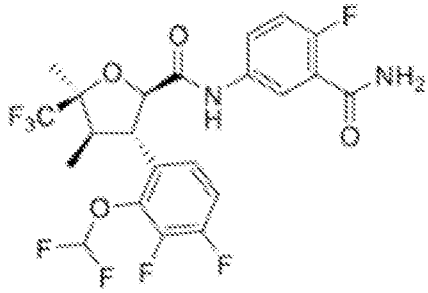
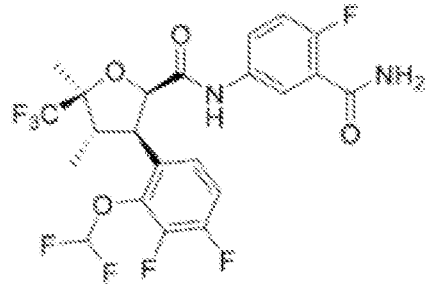
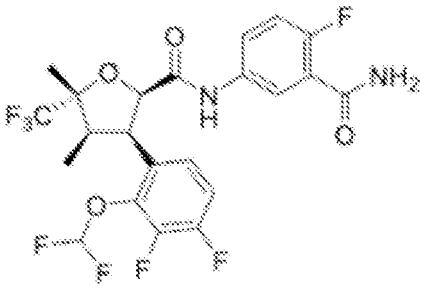
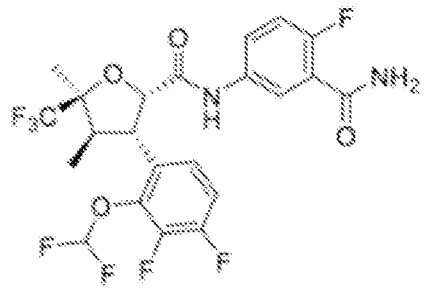
(continuación)

	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3R,5S)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,5S)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

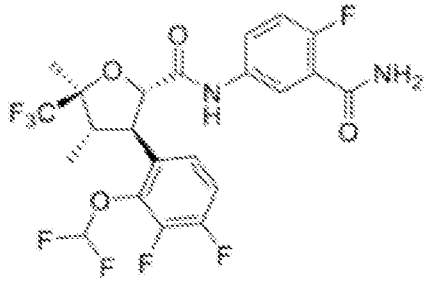
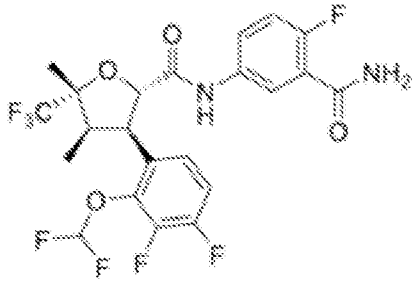
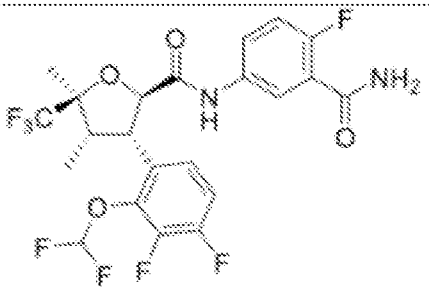
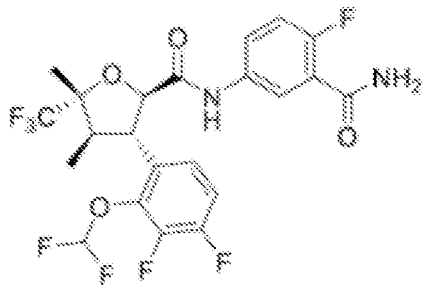
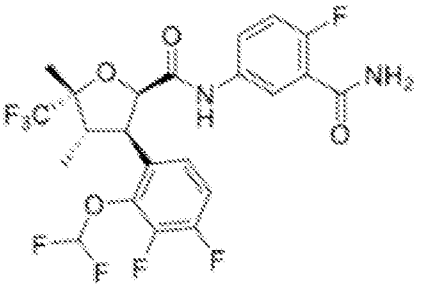
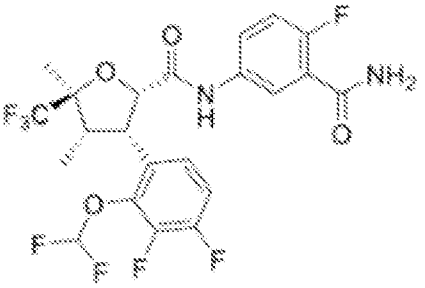
(continuación)

	
4–((2R,3S,5S)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,5R)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3S,5S)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida e	4–((2S,3R,5R)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,5R)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,5R)–3–(3–ch loro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

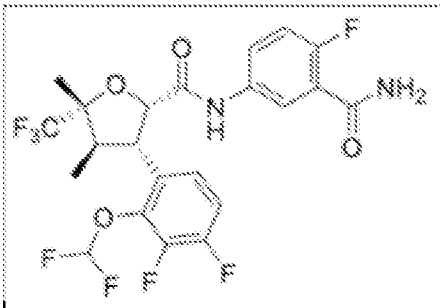
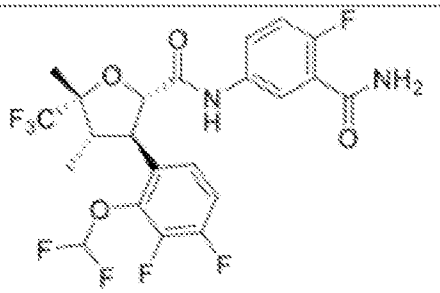
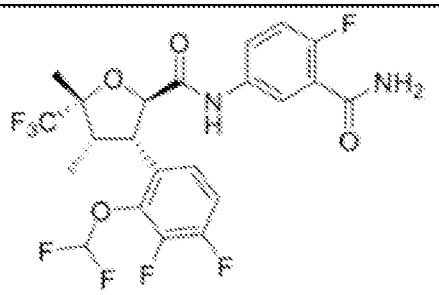
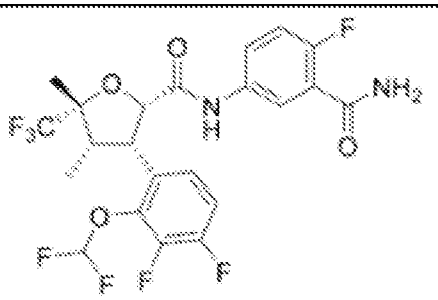
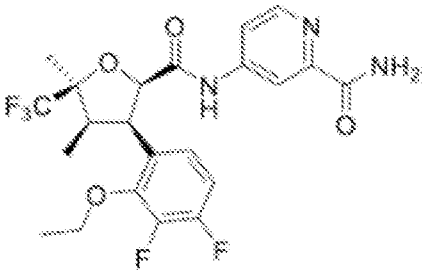
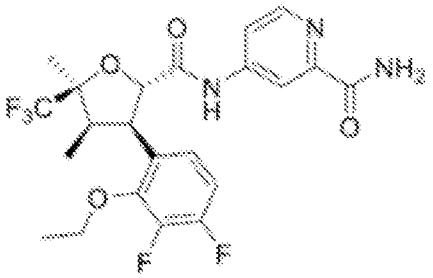
(continuación)

	
(2R,3R,4R,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2S,3R,4R,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
(2R,3S,4R,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2R,3R,4S,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
(2R,3R,4R,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2S,3S,4R,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida

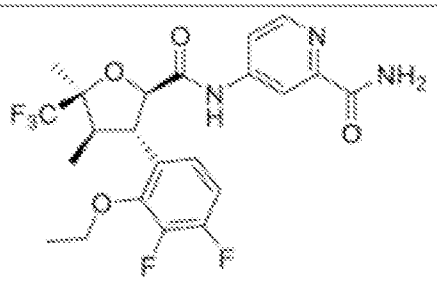
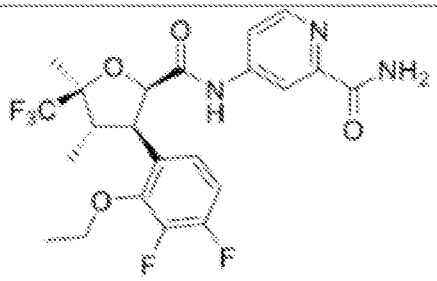
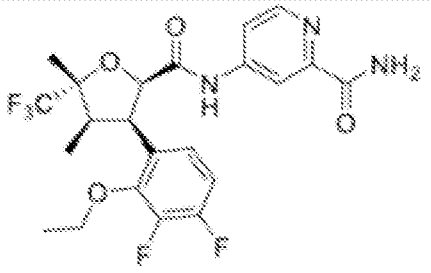
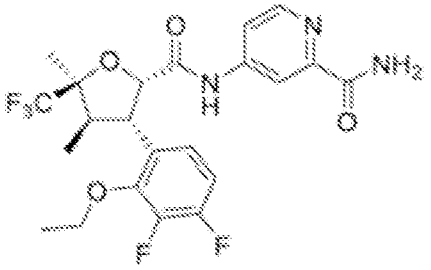
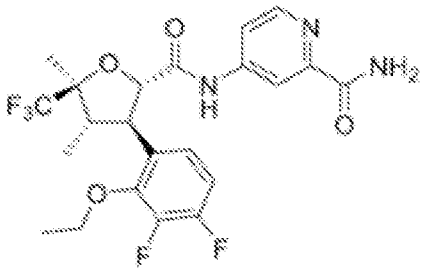
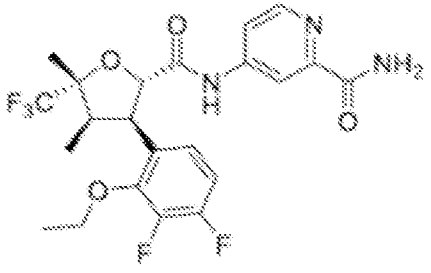
(continuación)

	
(2S,3R,4S,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2S,3R,4R,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
(2R,3S,4S,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2R,3S,4R,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
(2R,3R,4S,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2S,3S,4S,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida

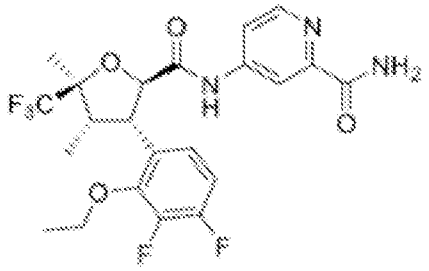
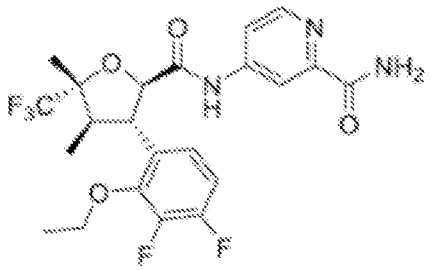
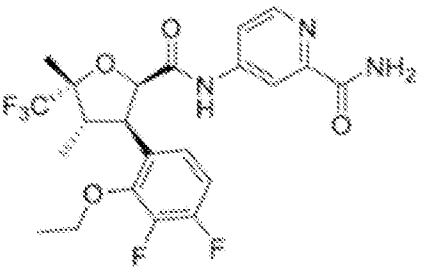
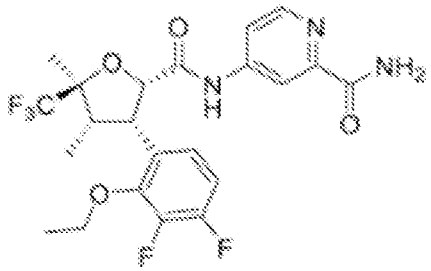
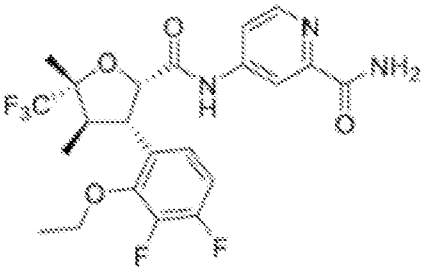
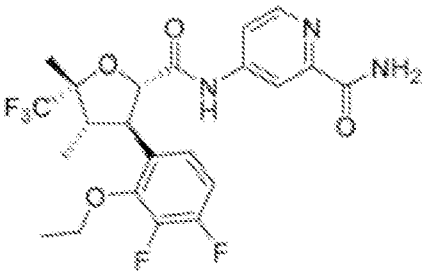
(continuación)

	
(2S,3S,4R,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2S,3R,4S,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
(2R,3S,4S,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2S,3S,4S,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)– 4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

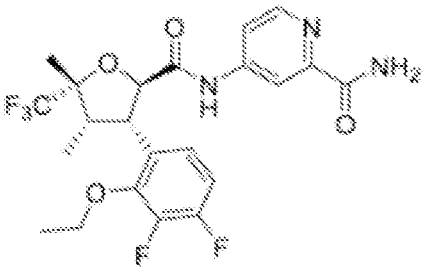
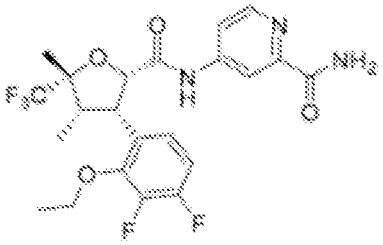
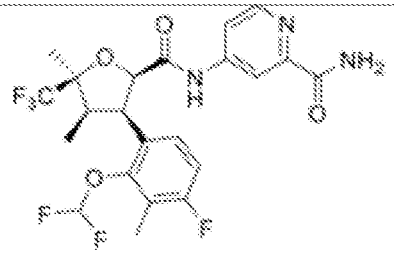
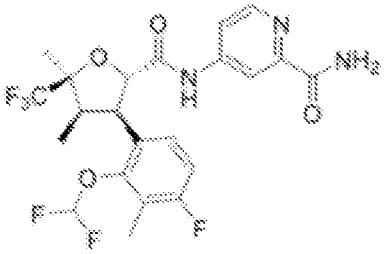
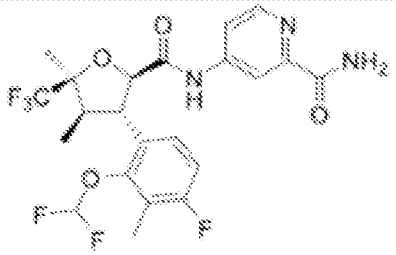
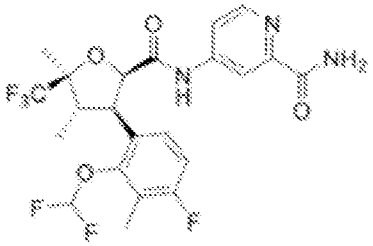
(continuación)

	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4S,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

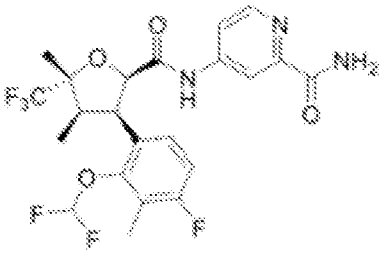
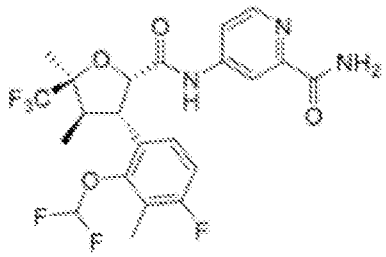
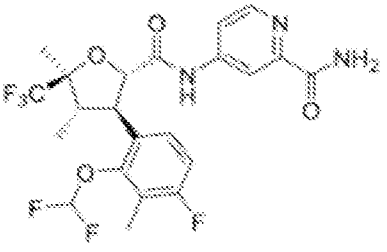
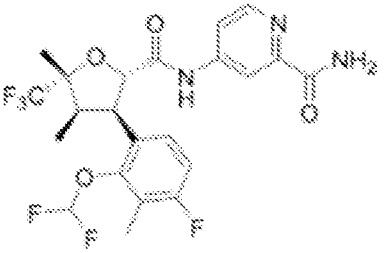
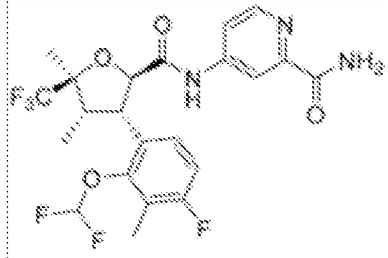
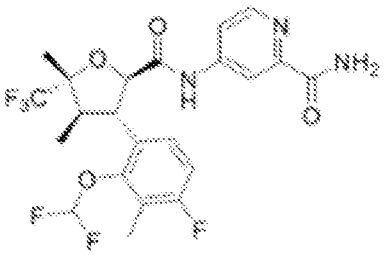
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

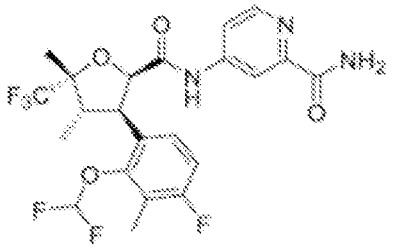
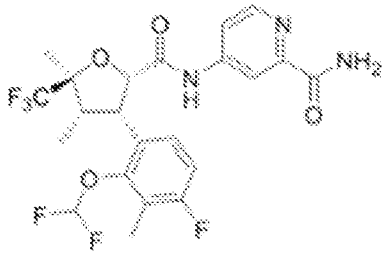
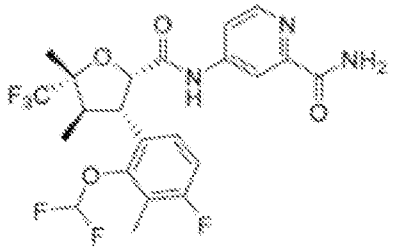
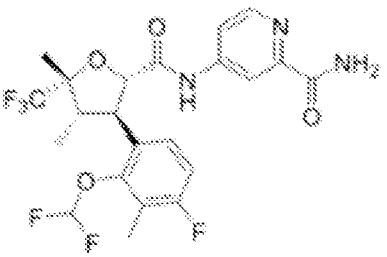
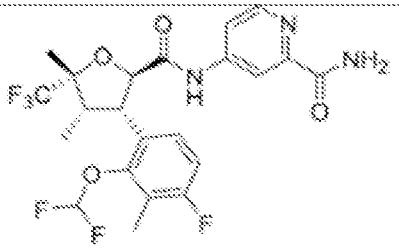
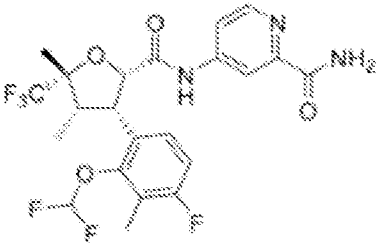
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2 R,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metil fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

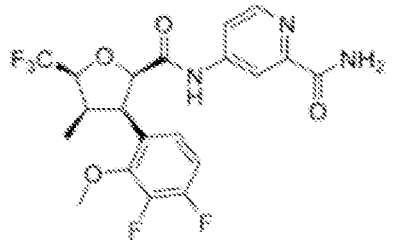
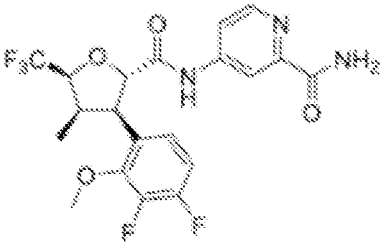
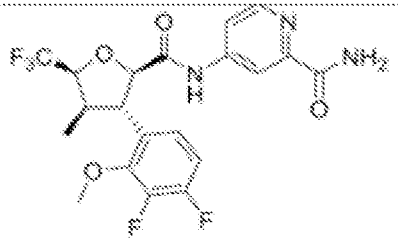
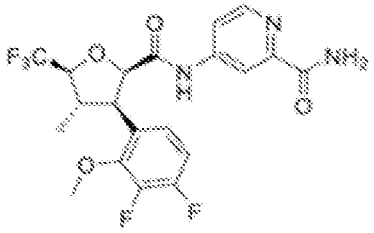
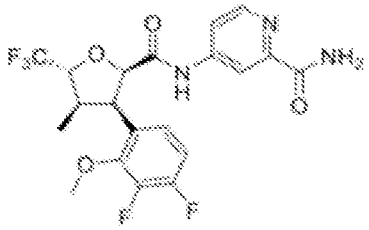
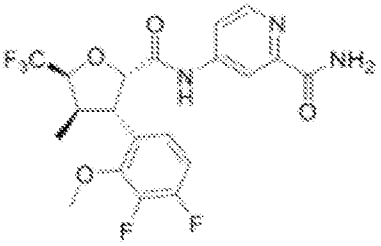
(continuación)

	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

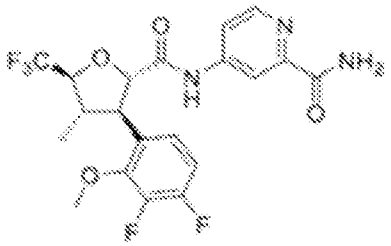
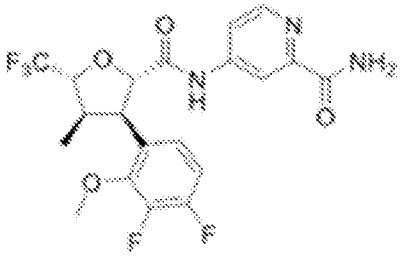
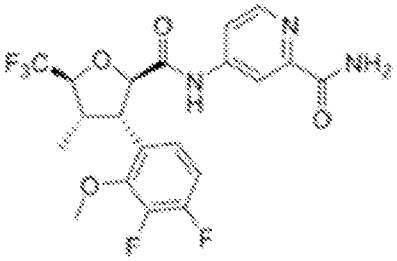
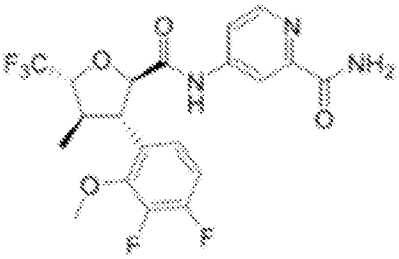
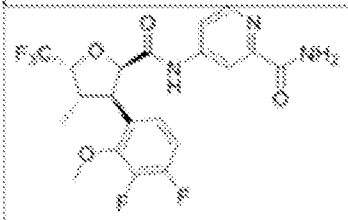
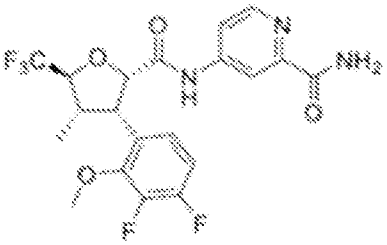
(continuación)

	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluoro–3–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

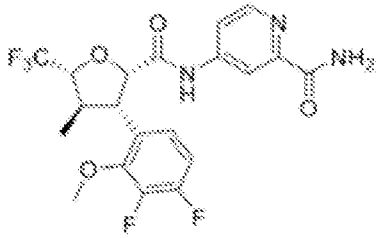
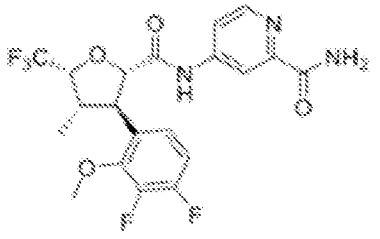
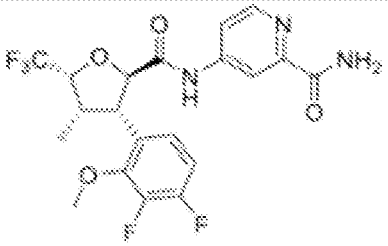
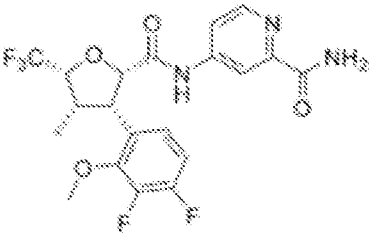
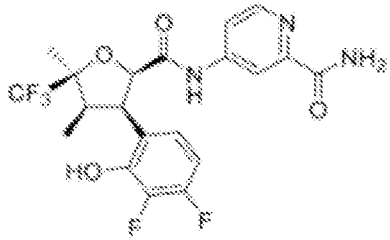
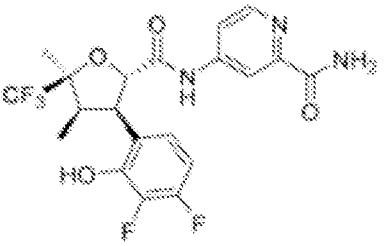
(continuación)

	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

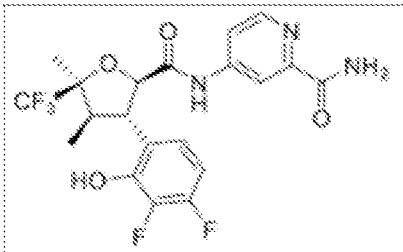
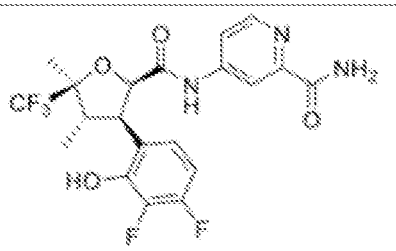
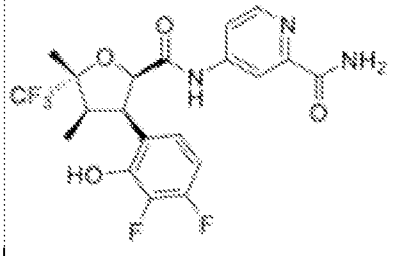
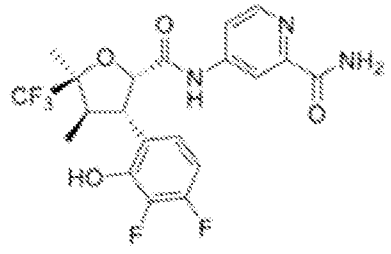
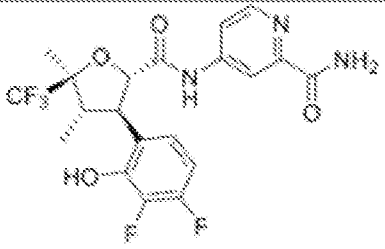
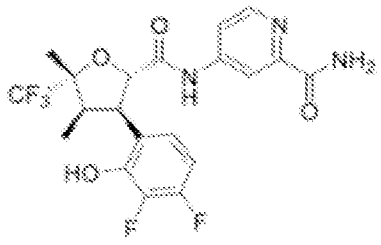
(continuación)

	
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida

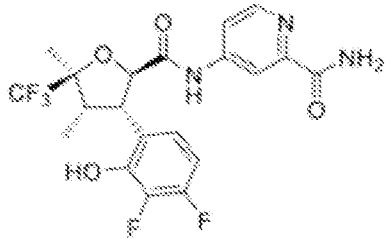
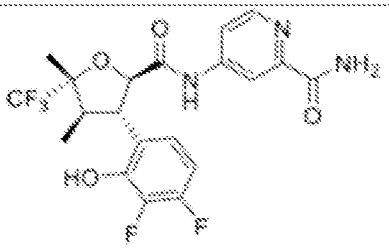
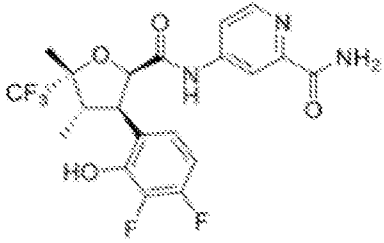
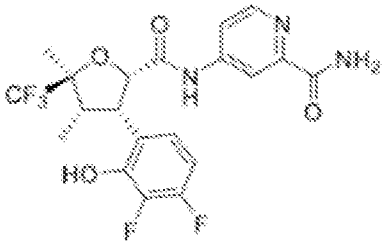
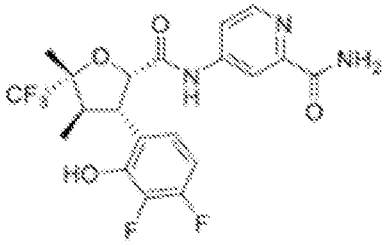
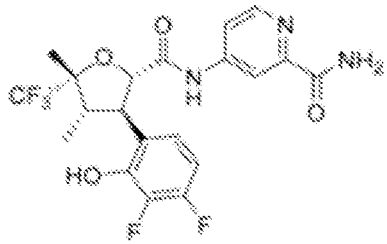
(continuación)

	
4–((2S,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

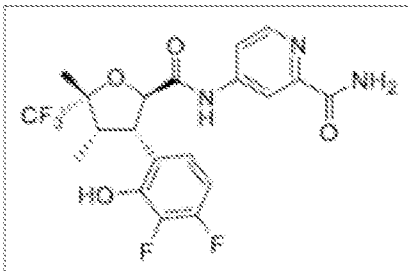
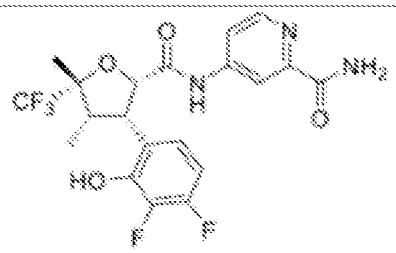
(continuación)

	
4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

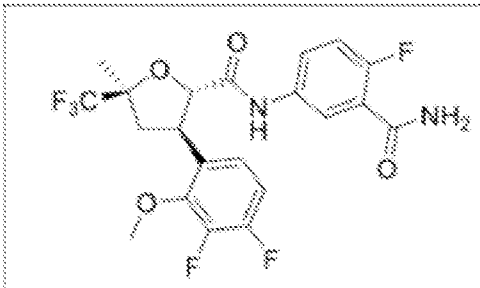
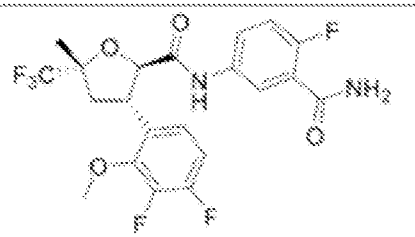
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3S,4S,5S)–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–d)metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3S,4R,5R)–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

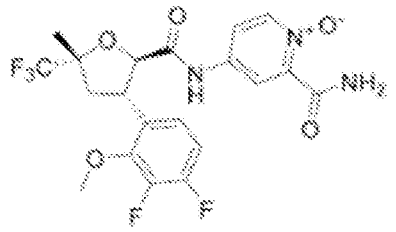
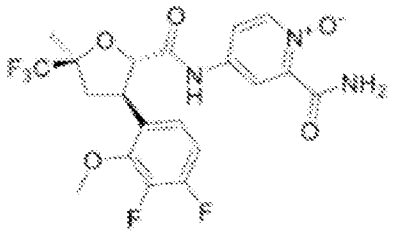
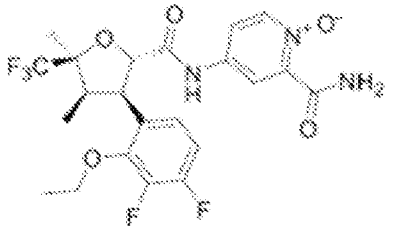
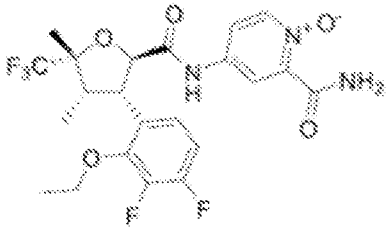
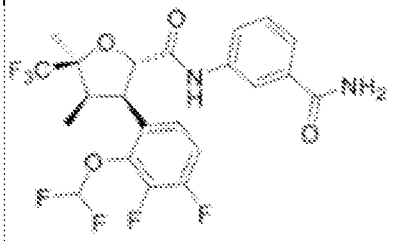
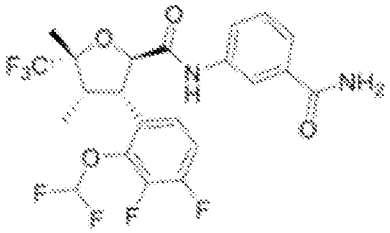
(continuación)

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

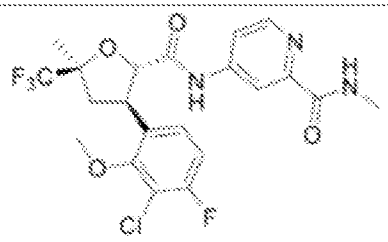
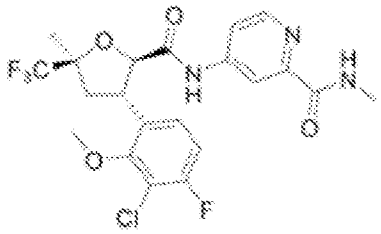
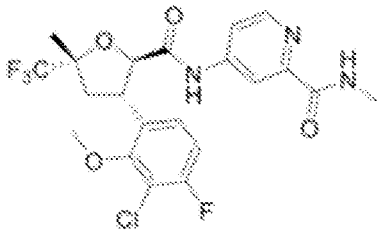
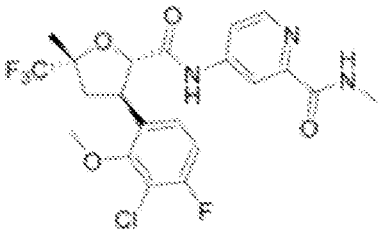
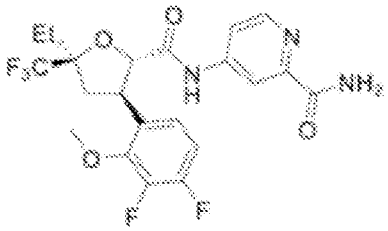
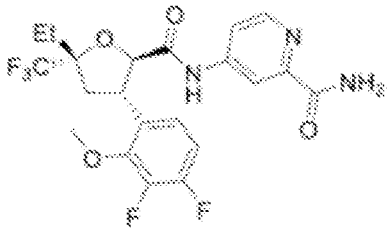
7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona de:

	
(2S,3R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamida	(2R,3S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamida

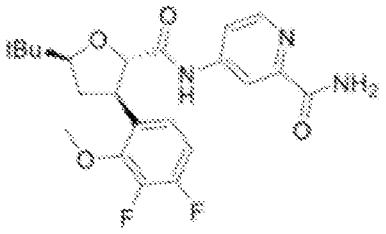
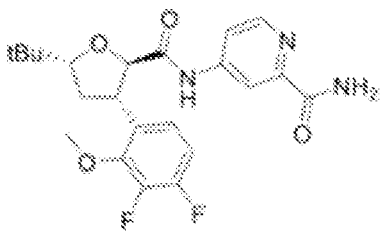
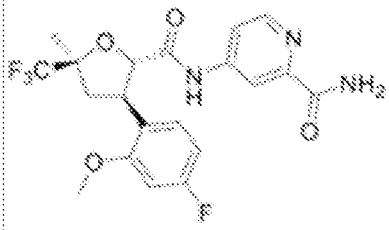
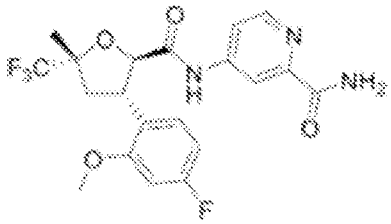
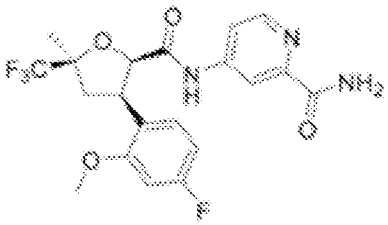
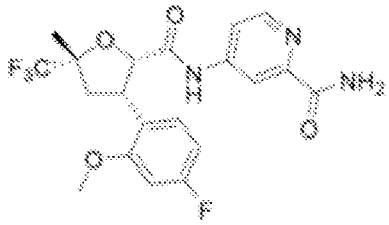
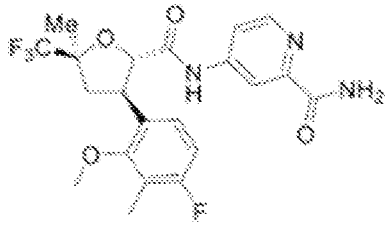
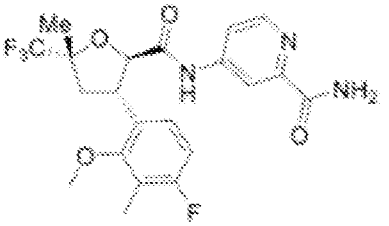
(continuación)

	
2–carbamoil–4–((2R,3S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
2–carbamoil–4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	2–carbamoil–4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–etoxi–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido
	
(2S,3R,4R,5S)–N–(3–carbamoilfenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	(2R,3S,4S,5R)–N–(3–carbamoilfenil)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida

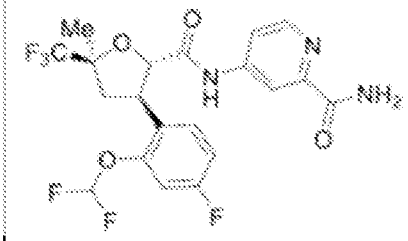
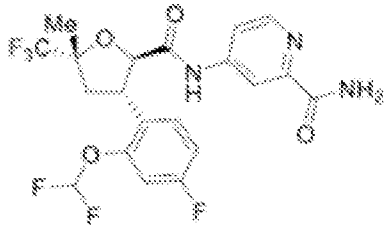
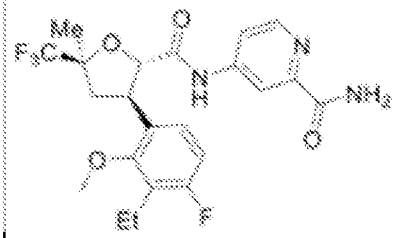
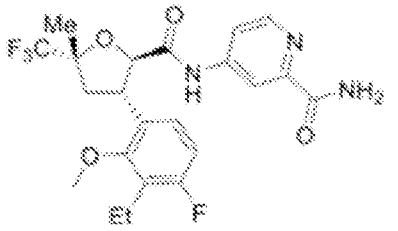
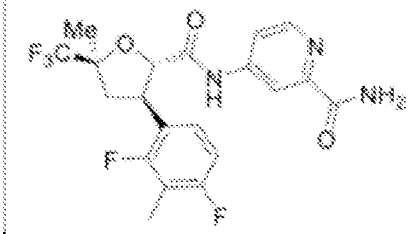
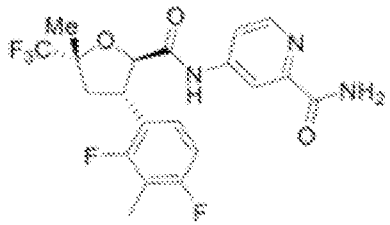
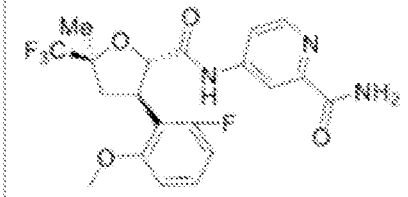
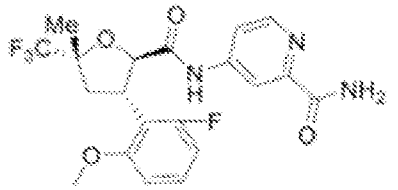
(continuación)

	
4–((2S,3R,5S)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2 R,3S,5S)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3S,5R)–3–(3–ch loro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	4–((2S,3R,5R)–3–(3–cloro–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–etil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–etil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

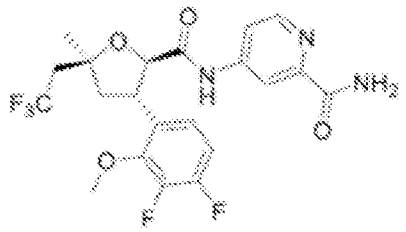
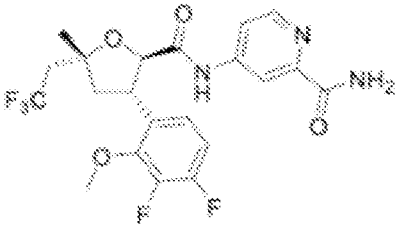
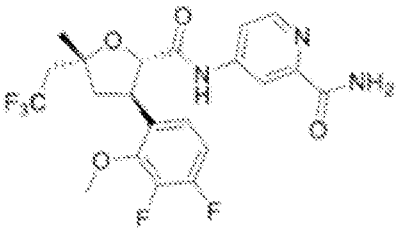
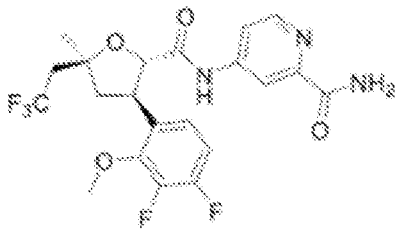
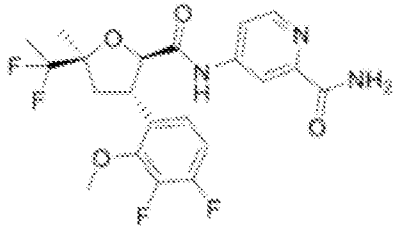
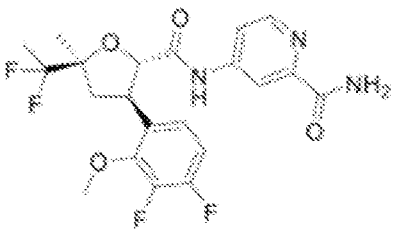
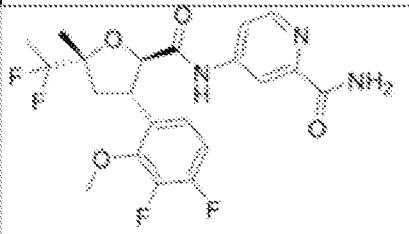
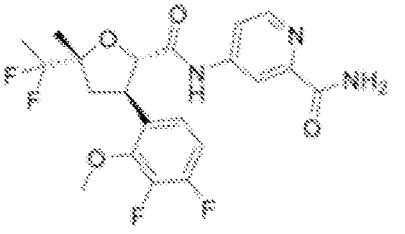
(continuación)

	
4-((2S, 3R,5S)-5-(tert-butil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3S,5R)-5-(tert-butil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2S,3R,5S)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3S,5R)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2R,3R,5S)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2S,3S,5R)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2S,3R,5S)-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3S,5R)-3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenil)-5-metil-5-(trifluorometil) tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida

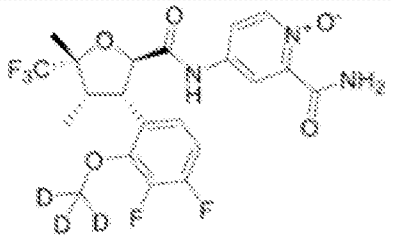
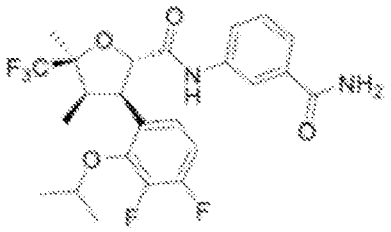
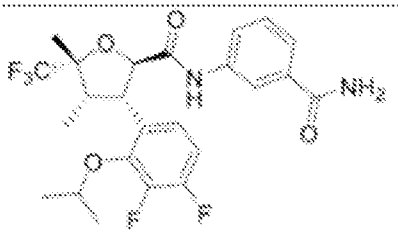
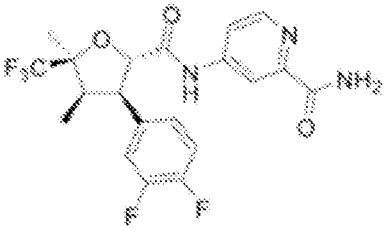
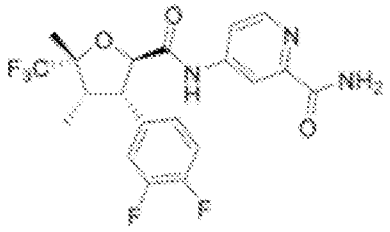
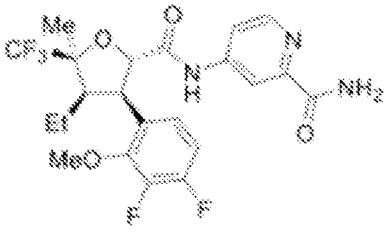
(continuación)

	
4–((2S,3R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,5S)–3–(3–etil–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,5R)–3–(3–etil–4–fluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,5S)–3–(2,4–difluoro–3–metilfenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,5R)–3–(2,4–difluoro–3–metilfenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,5S)–3–(2–fluoro–6–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,5R)–3–(2–fluoro–6–metoxifenil)–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

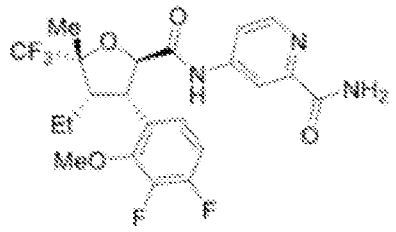
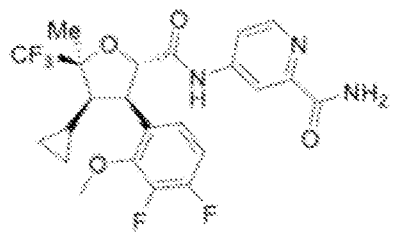
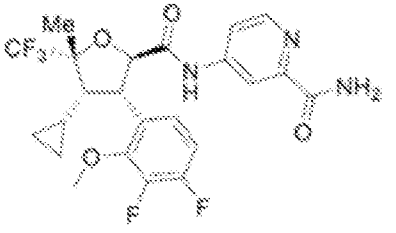
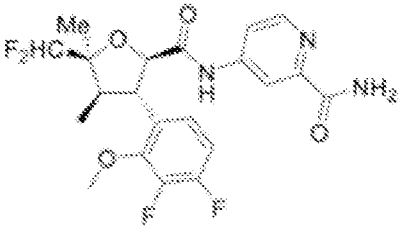
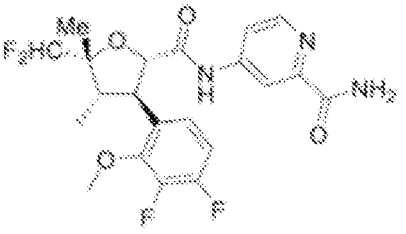
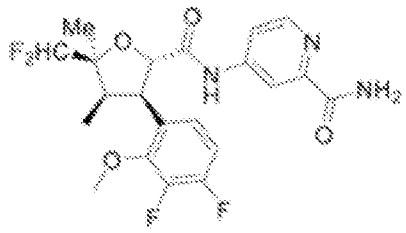
(continuación)

	
4–((2R,3S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil 5–(2,2,2–trifluoroetil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil 5–(2,2,2–trifluoroetil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(2,2,2–trifluoroetil) tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–metil–5–(2,2,2–trifluoroetil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(1,1–difluoroetil)–5–metiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(1,1–difluoroetil)–5–metiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(1,1–difluoroetil)–5–metiltetra hidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(1,1–difluoroetil)–5–metiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

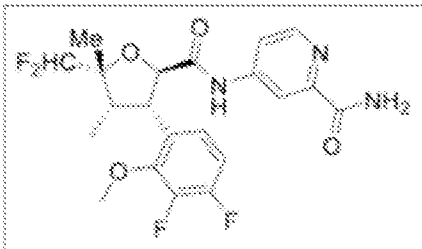
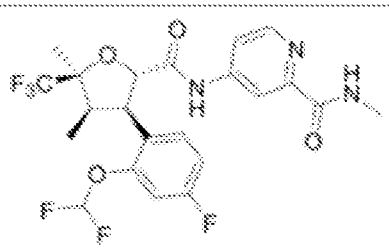
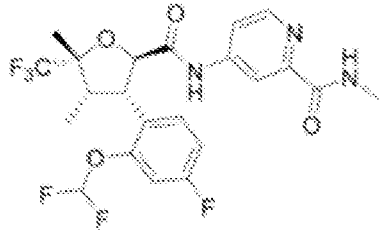
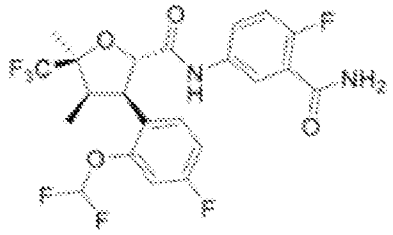
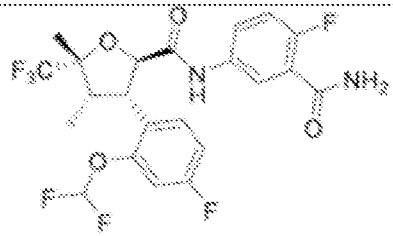
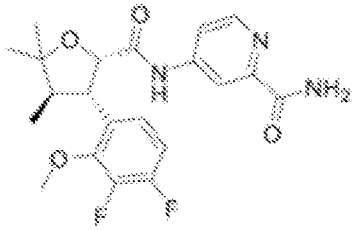
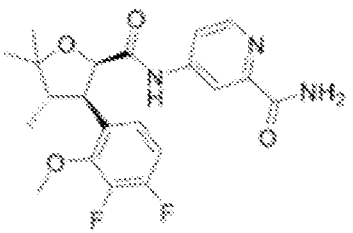
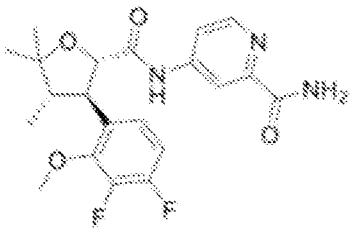
(continuación)

	
2–carbamoil–4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–(metoxi–d3)fenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)piridina 1–óxido	(2S,3R,4R,5S)–N–(3–carbamoilfenil)–3–(3,4–difluoro–2–isopropoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
(2R,3S,4S,5R)–N–(3–carbamoilfenil)–3–(3,4–difluoro–2–isopropoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4–etil–5–metil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

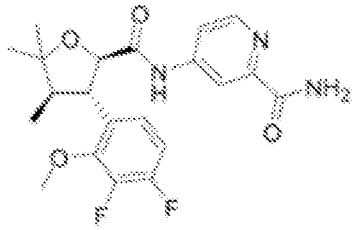
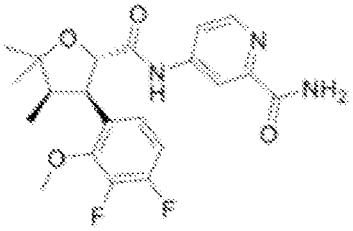
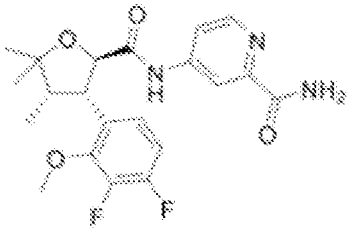
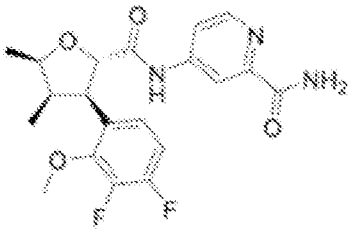
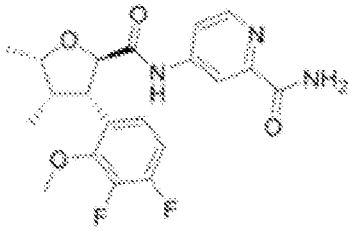
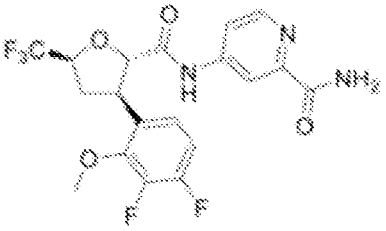
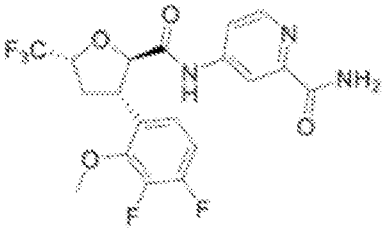
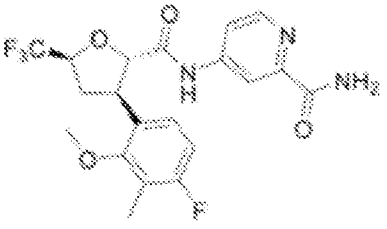
(continuación)

	
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2S,3R,4R,5S)-4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2R,3S,4S,5R)-4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
	
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida

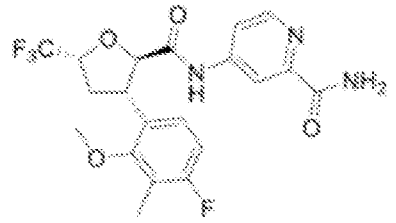
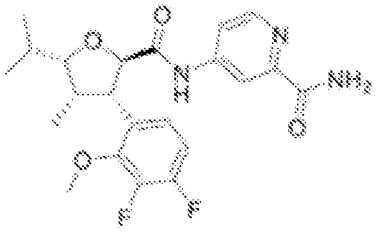
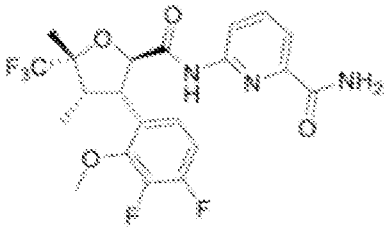
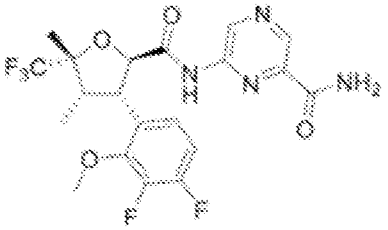
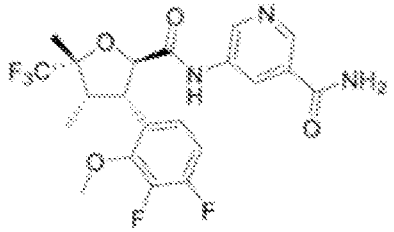
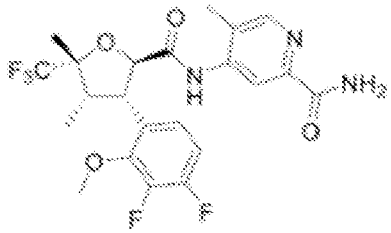
(continuación)

	
4–((2 R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(difluorometil)–4,5–dimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–N–metilpicolinamida	(2S,3R,4R,5S)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida
	
(2R,3S,4S,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(2–(difluorometoxi)–4–fluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	4–((2S,3S,4R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5,5–trimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3R,4S)–3–(3,4–difluoro–2–	4–((2S,3R,4S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–

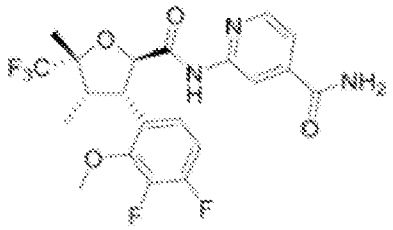
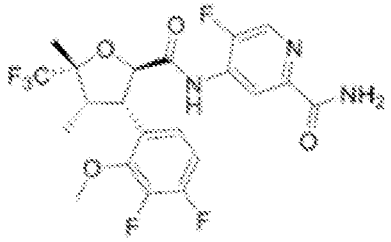
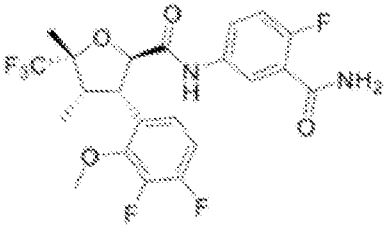
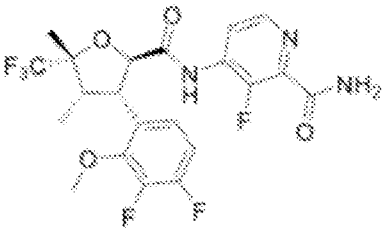
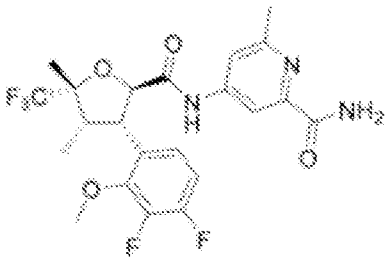
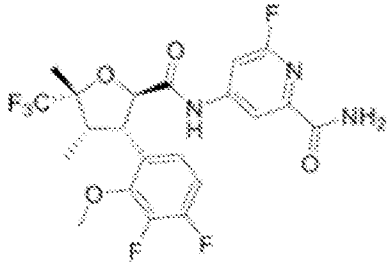
(continuación)

metoxifenil)–4,5,5–trimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4,5,5–trimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5,5–trimetiltetra hidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5,5–trimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5,5–trimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetiltetra hidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–	4–((2S,3R,5S)–3–(4–fluoro–2–metoxi–3–metilfenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–

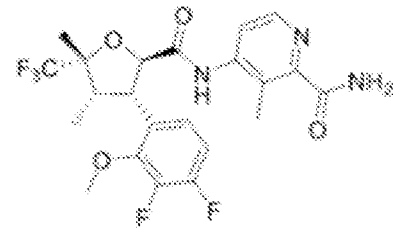
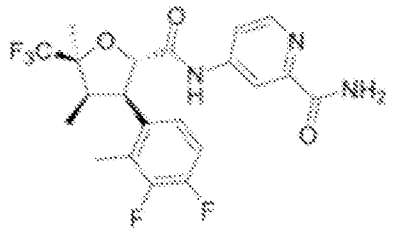
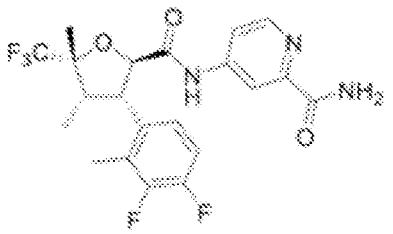
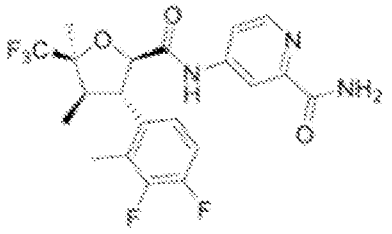
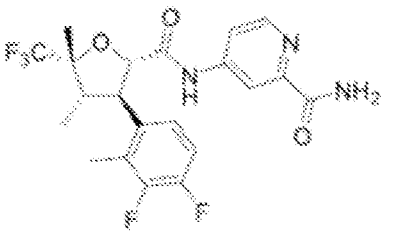
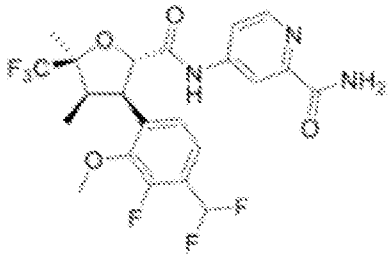
(continuación)

carboxamido)picolinamida	carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,5R)–3–(4–fluoro–2–metoxi–3–metilfenil)–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–5–isopropil–4–metiltetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
6–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	6–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)pirazin–2–carboxamida
	
5–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)nicotinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–5–metilpicolinamida

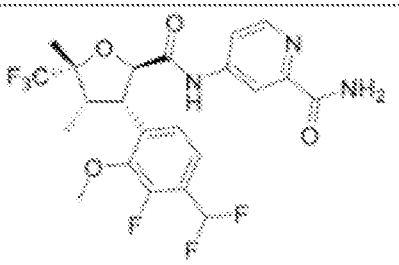
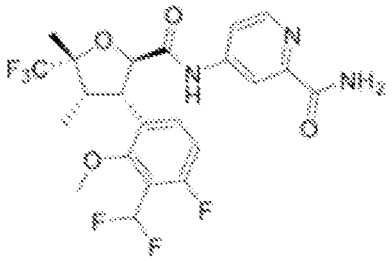
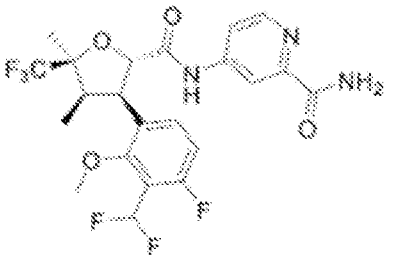
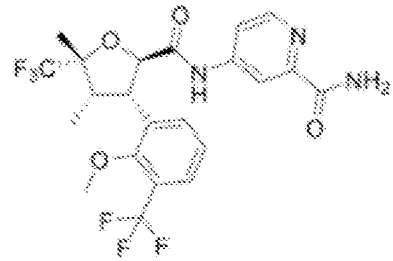
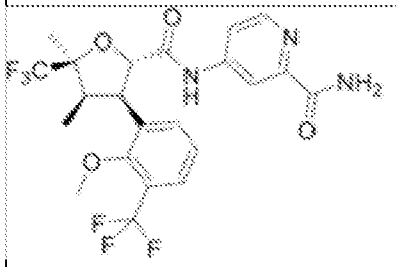
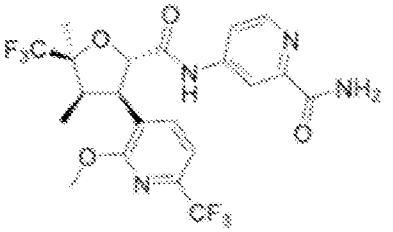
(continuación)

	
2–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)isonicotinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–5–fluoropicolinamida
	
(2R,3S,4S,5R)–N–(3–carbamoil–4–fluorofenil)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–6–fluoropicolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–6–metilpicolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–6–fluoropicolinamida

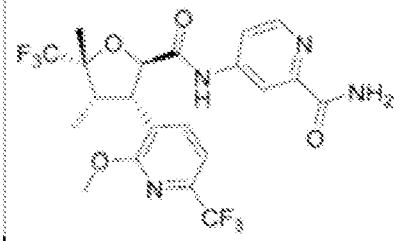
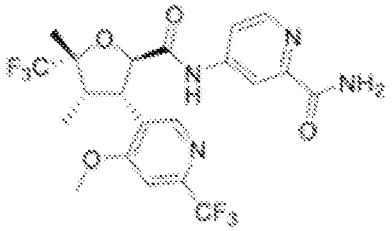
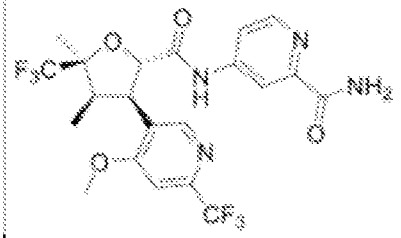
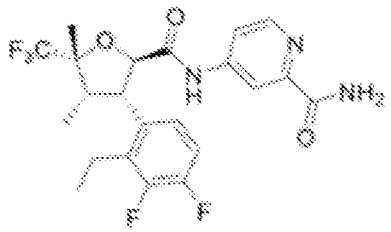
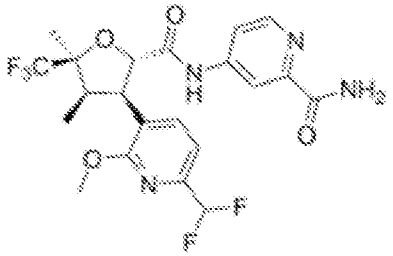
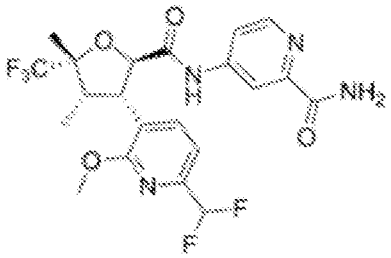
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–3–metilpicolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metilfenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(4–(difluorometil)–3–fluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

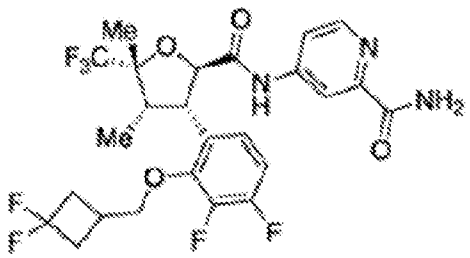
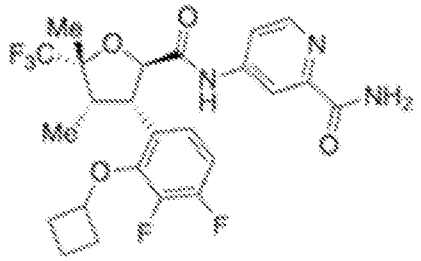
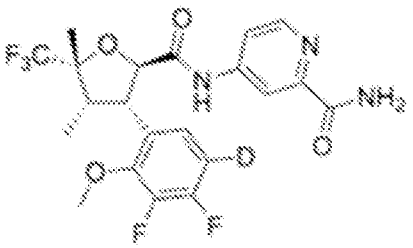
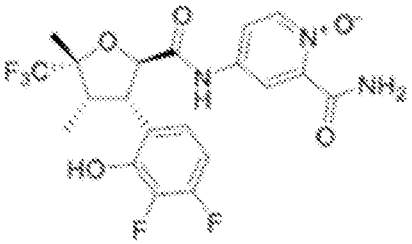
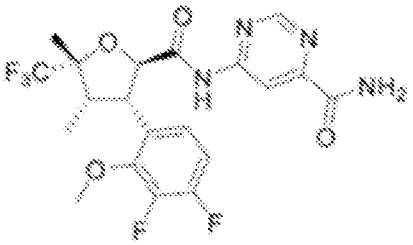
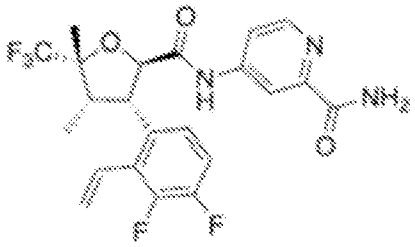
(continuación)

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

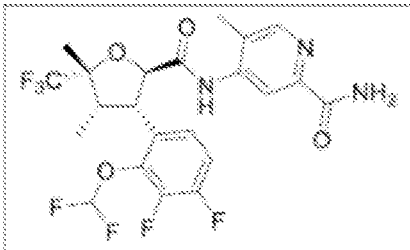
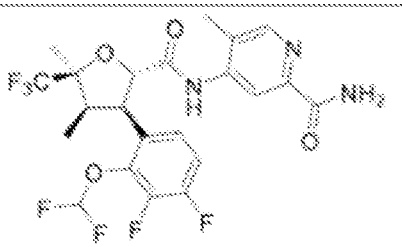
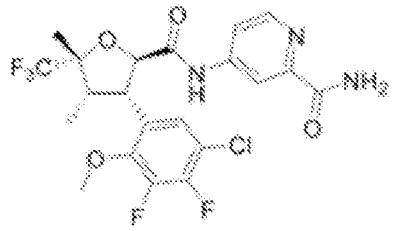
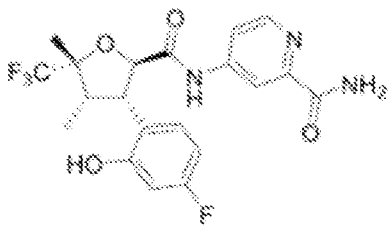
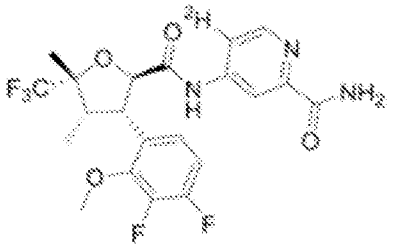
(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–metoxi–6–(trifluorometil)piridin–3–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(4–metoxi–6–(trifluorometil)piridin–3–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4R,5S)–3–(4–metoxi–6–(trifluorometil)piridin–3–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–etil–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4R,5S)–3–(6–(difluorometil)–2–metoxipiridin–3–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(6–(difluorometil)–2–metoxipiridin–3–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

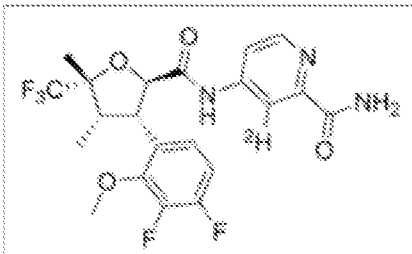
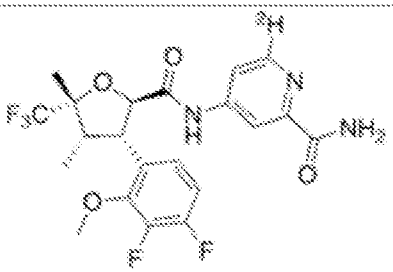
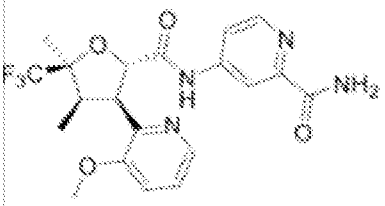
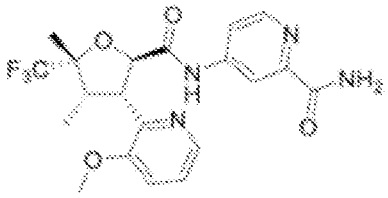
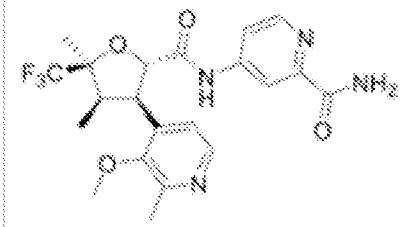
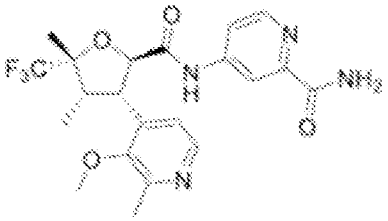
(continuación)

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-ciclobutoxi-3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil-5-d)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida	 2-carbamoil-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridina 1-óxido
 6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)pirimidina-4-carboxamida	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinilfenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)picolinamida

(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–5–metilpicolinamida	4–((2S,3R,4R,5S)–3–(2–(difluorometoxi)–3,4–difluorofenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)–5–metilpicolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(5–cloro–3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(4–fluoro–2–hidroxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida–5–d	

(continuación)

	
4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida–3–d	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida–6–d
	
4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3,4–difluoro–2–metoxifenil)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3–metoxipiridin–2–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida
	
4–((2S,3R,4R,5S)–3–(3–metoxi–2–piridin–4–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida	4–((2R,3S,4S,5R)–3–(3–metoxi–2–metilpiridin–4–il)–4,5–dimetil–5–(trifluorometil)tetrahidrofuran–2–carboxamido)picolinamida

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-

metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,SR)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-

carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifhiorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[3-(difluorometil)-4-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fhioro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-

carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoilfenil)-3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,SR)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-

piridin-1-io-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(2-etoxi-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-[3,4-difluoro-2-(trideuteriometoxi)fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-

piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-1-oxido-piridin-1-io-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofiran-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-cloro-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-

carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[5-terc-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[5-terc-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[5-terc-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[5-terc-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[5-terc-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[5-terc-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[5-terc-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5S)-4-[[5-terc-butil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(25,3S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3 S,5 S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-

carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(2,4-difluoro-3-metil-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3-etil-4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(25,3S,5S)-4-[[3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-

carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(25,3S,5S)-4-[[5-(1,1-difluoroetil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-isopropoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-

carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluorofenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4-etil-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-m-etil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-

carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[4-ciclopropil-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-metil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(difluorometil)-4,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5,5-trimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difhioro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,SR)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difhioro-2-metoxi-fenil)-5-(trifhiorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifhiorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,5S)-4-[[3-(4-fluoro-2-metoxi-3-metil-fenil)-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-

carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-5-isopropil-4-metil-tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difhioro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difhioro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
6-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-

carboxamida,
6-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirazina-2-carboxamida,
5-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
5-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-3-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-

piridina-2-carboxamida,
2-[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difhioro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
2-[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-4-carboxamida,
6-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
6-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]pirimidina-4-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-

piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-fluoro-piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-

carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
5-deuterio-4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-

piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-fluoro-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-6-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -3 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -3 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -3 -metil-

piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -3 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -3 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -3 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -3 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -3 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -3 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -3 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -3 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -3 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-3-metil-piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
3-deuterio-4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-

carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
6-deuterio-4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofurano-2-carbonil] atnino]piridina-2-carboxatnida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,SR)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,SR)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil) tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)

tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)
tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5 S)-4- [[3 - [4-(difluorometil)-3 -fluoro-2-metoxi-fenil] -4,5 -dimetil-5 - (trifluorometil)
tetrahidrofurano-2-carbonil] atnino]piridina-2-carboxatnida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)
tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,SR)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)
tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(25,3 S,4R,SR)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)
tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)
tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)
tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)
tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(25,3 S,4S,5 R)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)
tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(25,3 S,4S,5 S)-4-[[3-[4-(difluorometil)-3-fluoro-2-metoxi-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)
tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,SR)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5 S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,SR)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3 S,4R,SR)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]
amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3 S,4R,SR)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-
carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-

carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,SR)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,SR)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[6-(difluorometil)-2-metoxi-3-piridil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,SR)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-

carboxamida,
(2R,3 S,4S,SR)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluoro,metil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-metoxi-2-metil-4-piridil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4- [[(2R,3 S,4R,5R)-3 - [2- [(3,3 -difluorociclobutil)metoxi] -3,4-difluoro-fenil] -4,5 -dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-

carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4- [[(2 S,3 S,4R,5R)-3 - [2- [(3,3 -difluorociclobutil)metoxi] -3,4-difluoro-fenil] -4,5 -dimetil-5 - (trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4- [[(2 S,3 R,4 S,5 S)-3 - [2- [(3,3 -difluorociclobutil)metoxi] -3,4-difluoro-fenil] -4,5 -dimetil-5 - (trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-[2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-[2-(ciclobutoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]

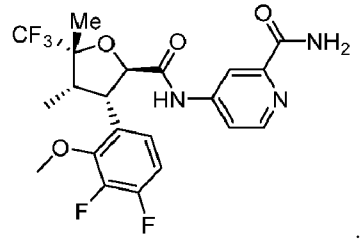
amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S, 3S,4R, 5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2 -metoxi -fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(5-deuterio-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-difluoro-2-vinil-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4R,5 S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3 S,4S,SR)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,SR)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-

5-metil-piridina-2-carboxamida,
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]-5-metil-piridina-2-carboxamida,
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida, (25,3 S,4S,5 S)-4-[[3-[2-(difluorometoxi)-3,4-difluoro-fenil]-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil] amino] -5 -metil-piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(5-cloro-3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,

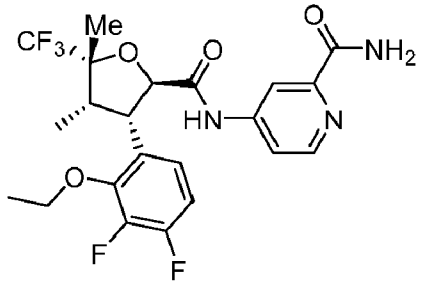
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida,
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida, y
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(2-etil-3,4-difluoro-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofurano-2-carbonil]amino]piridina-2-carboxamida.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

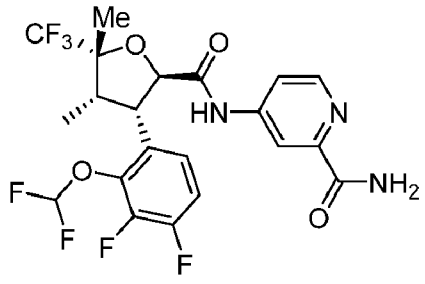
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el compuesto tiene fórmula



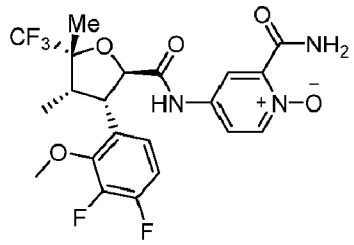
10. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el compuesto tiene fórmula



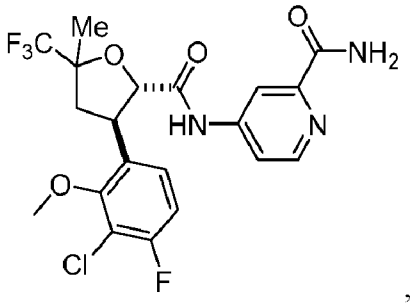
11. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el compuesto tiene fórmula



12. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el compuesto tiene fórmula

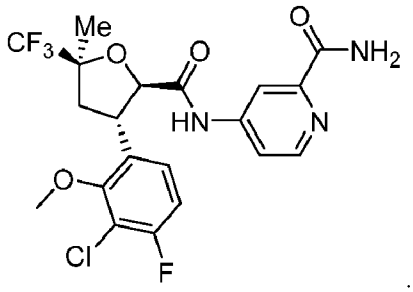


13. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el compuesto tiene fórmula

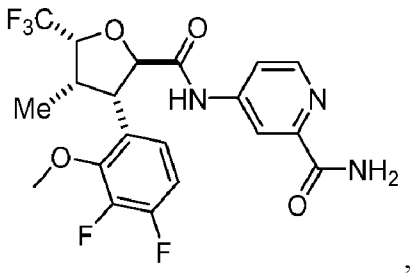


en la que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del tercer isómero de elución cuando una mezcla de diastereómeros racémicos (epiméricos en la posición 5) se separa por SFC quiral utilizando una columna de sílice de 5 µm modificada con 1-(3,5-dinitrobenzamido)-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno (R,R) de 25 cm x 21,2 mm.

14. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el compuesto tiene fórmula



15. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el compuesto tiene fórmula



en la que el compuesto tiene la estereoquímica absoluta del segundo isómero de elución cuando una mezcla racémica de enantiómeros se separa por SFC quiral utilizando una columna de 25 cm x 10 mm que comprende amilosa tris-[(S)-α-metilbencilcarbamato] recubierta sobre sílice de 5 µm.

16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8-15 y uno o más portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8-15, o la composición farmacéutica de la reivindicación 16, para su uso en un método de inhibición de un canal de sodio activado por voltaje en un sujeto, opcionalmente en el que el canal de sodio activado por voltaje es $Na_V1.8$.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8-15, o la composición farmacéutica de la reivindicación 16, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor visceral, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor oncológico, dolor idiopático, dolor posquirúrgico, dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica o arritmia cardiaca, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica.

19. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 18,

en el que el compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica es para uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en el sujeto de dolor neuropático; opcionalmente en el que:

(a) el dolor neuropático comprende la neuralgia post-herpética; o
(b) el dolor neuropático comprende una neuropatía de fibras pequeñas o una neuropatía idiopática de fibras pequeñas; o
(c) el dolor neuropático comprende la neuropatía diabética.

20. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 18, en el que el compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica es para uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en el sujeto de dolor musculoesquelético; opcionalmente en el que el dolor musculoesquelético comprende dolor de osteoartritis.

21. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 18, en el que el compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica es para uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en el sujeto de dolor agudo; opcionalmente en el que el dolor agudo comprende dolor postoperatorio agudo.

22. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 18, en el que el compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica es para uso en un método para tratar o disminuir la severidad en el sujeto del dolor posquirúrgico; opcionalmente en el que:

(a) el dolor posquirúrgico comprende el dolor de la juanectomía; o
(b) el dolor posquirúrgico comprende el dolor por hemiorrafia; o
(c) el dolor posquirúrgico comprende el dolor de la abdominoplastia.

23. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 18, en el que el compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica es para uso en un método para tratar o disminuir la gravedad en el sujeto del dolor visceral.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8-15, o la composición farmacéutica de la reivindicación 16, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la severidad del dolor en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica.

25. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 17-24, en el que dicho sujeto se trata con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados simultáneamente con, antes de o después del tratamiento con el compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica.

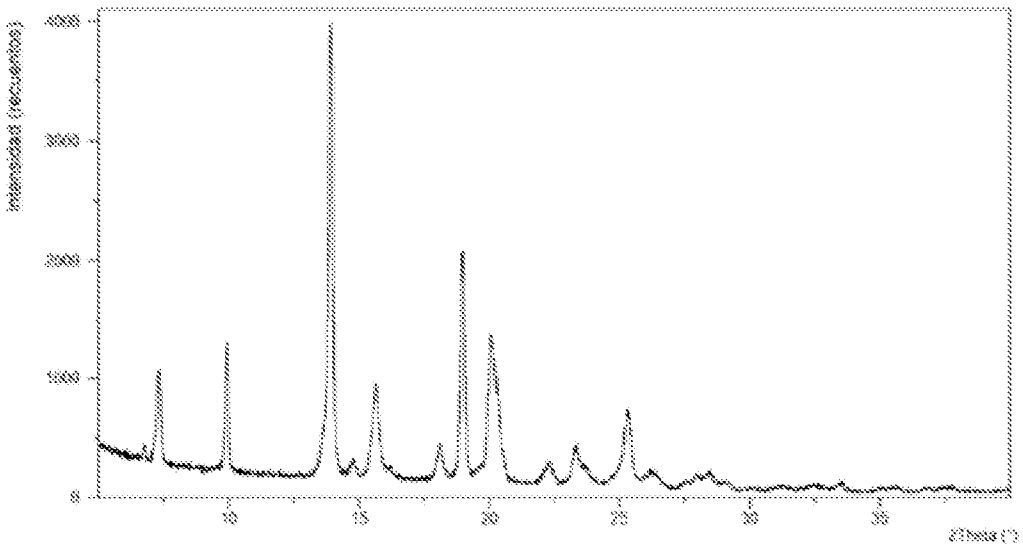


Figura 1

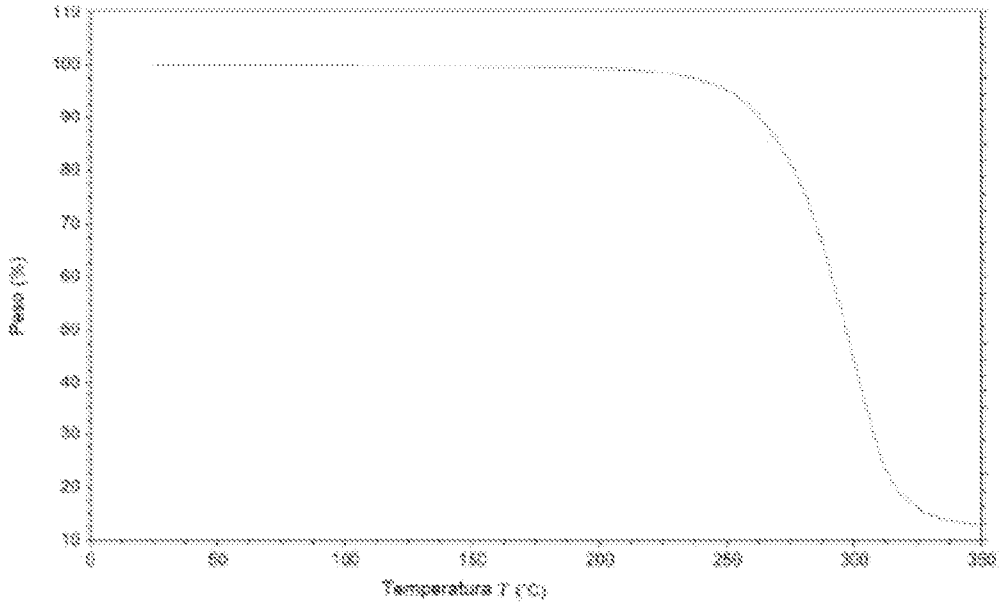


Figura 2

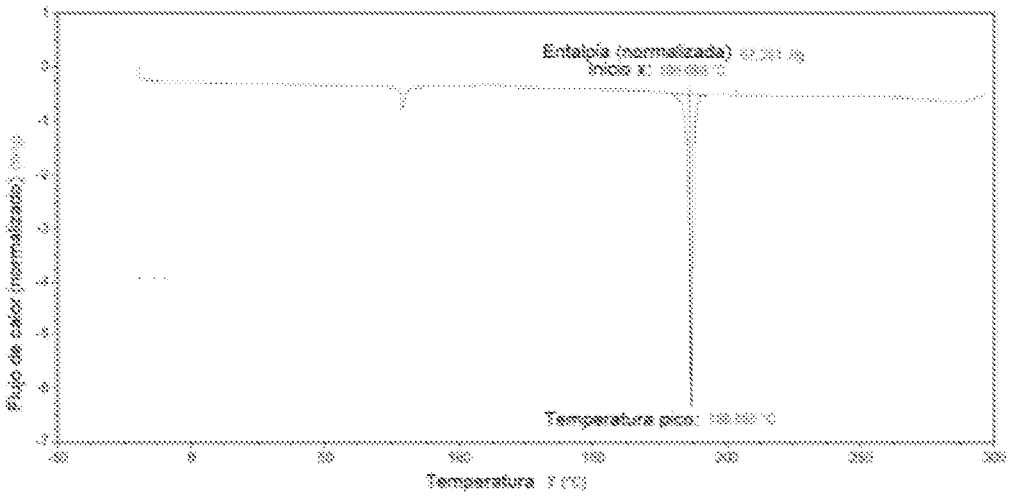


Figura 3

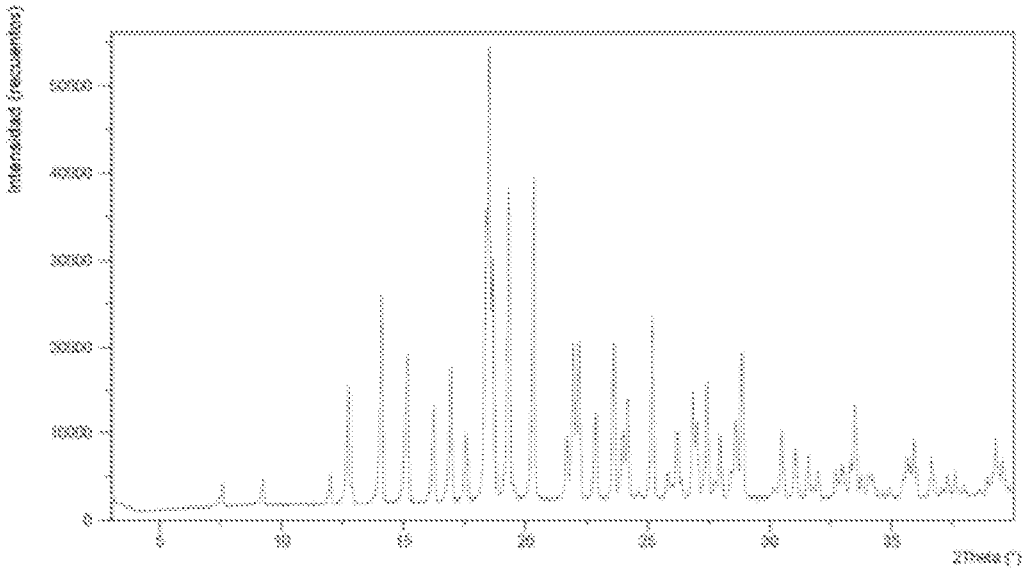


Figura 4

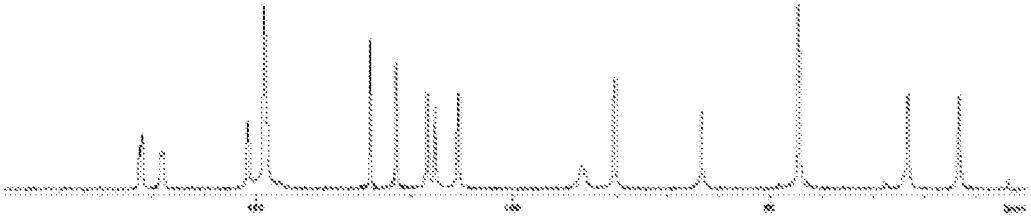


Figura 5

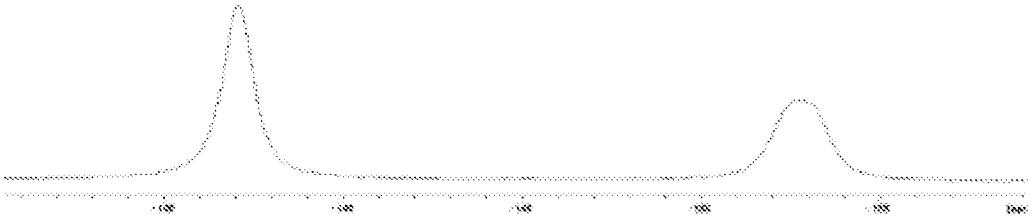


Figura 6

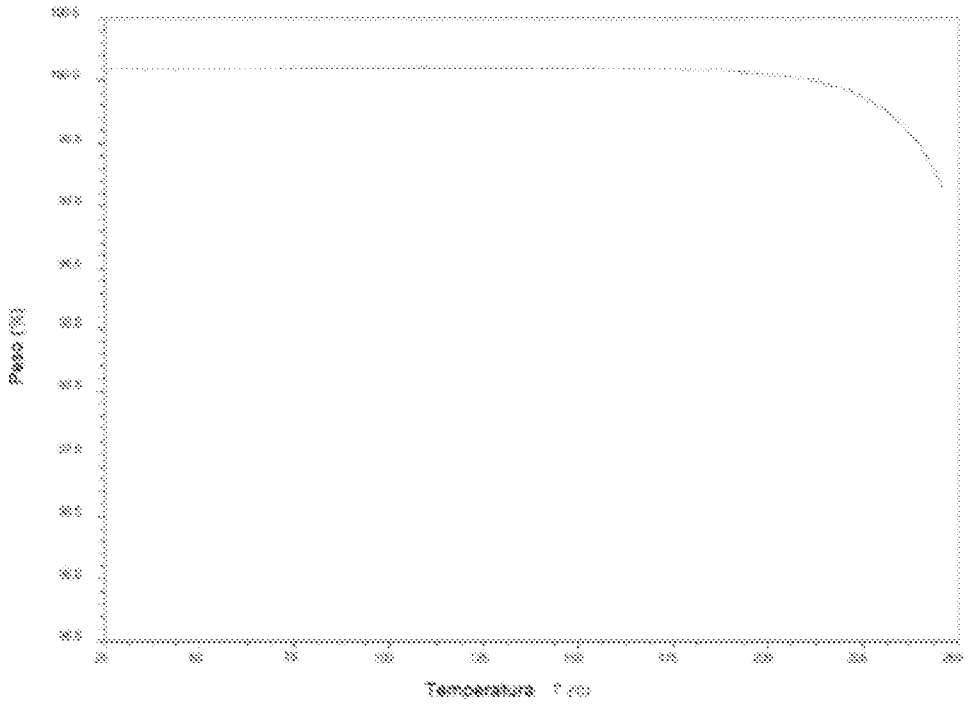


Figura 7

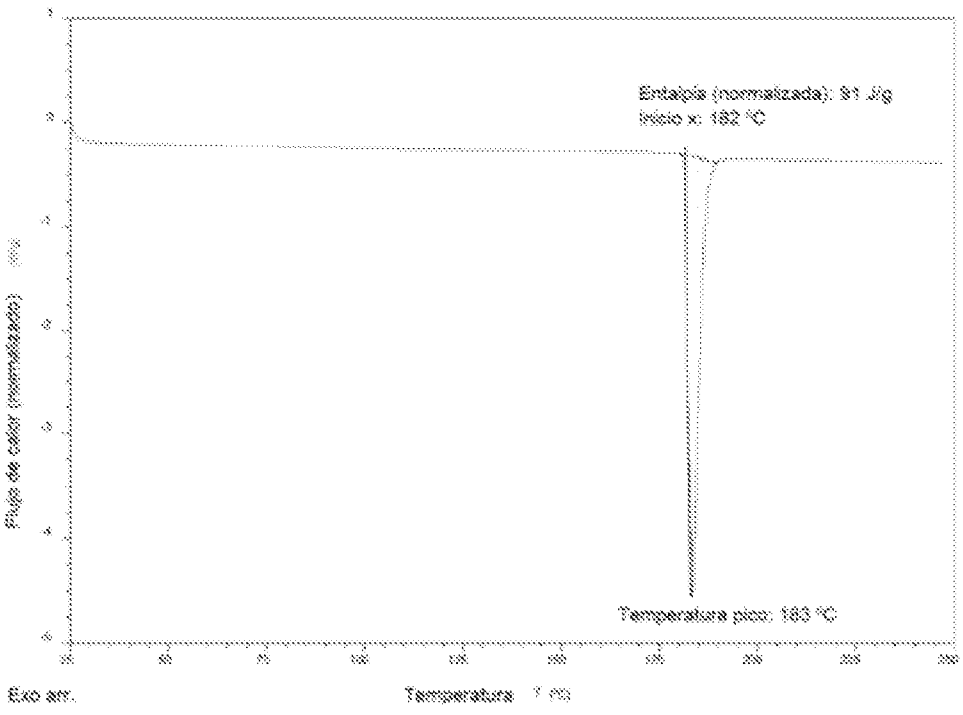

Entalpía (normalizada): 91 J/g
Inicio x: 182 °C
Temperatura pico: 183 °C
Exo arr.
Temperatura

Figura 8

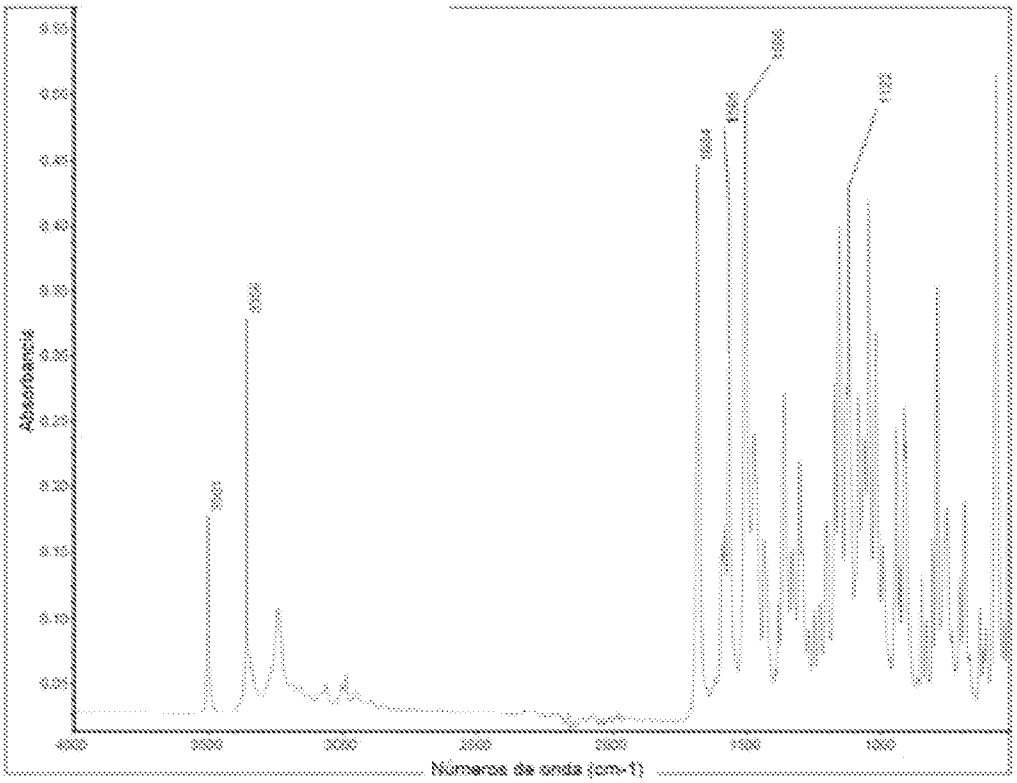


Figura 3

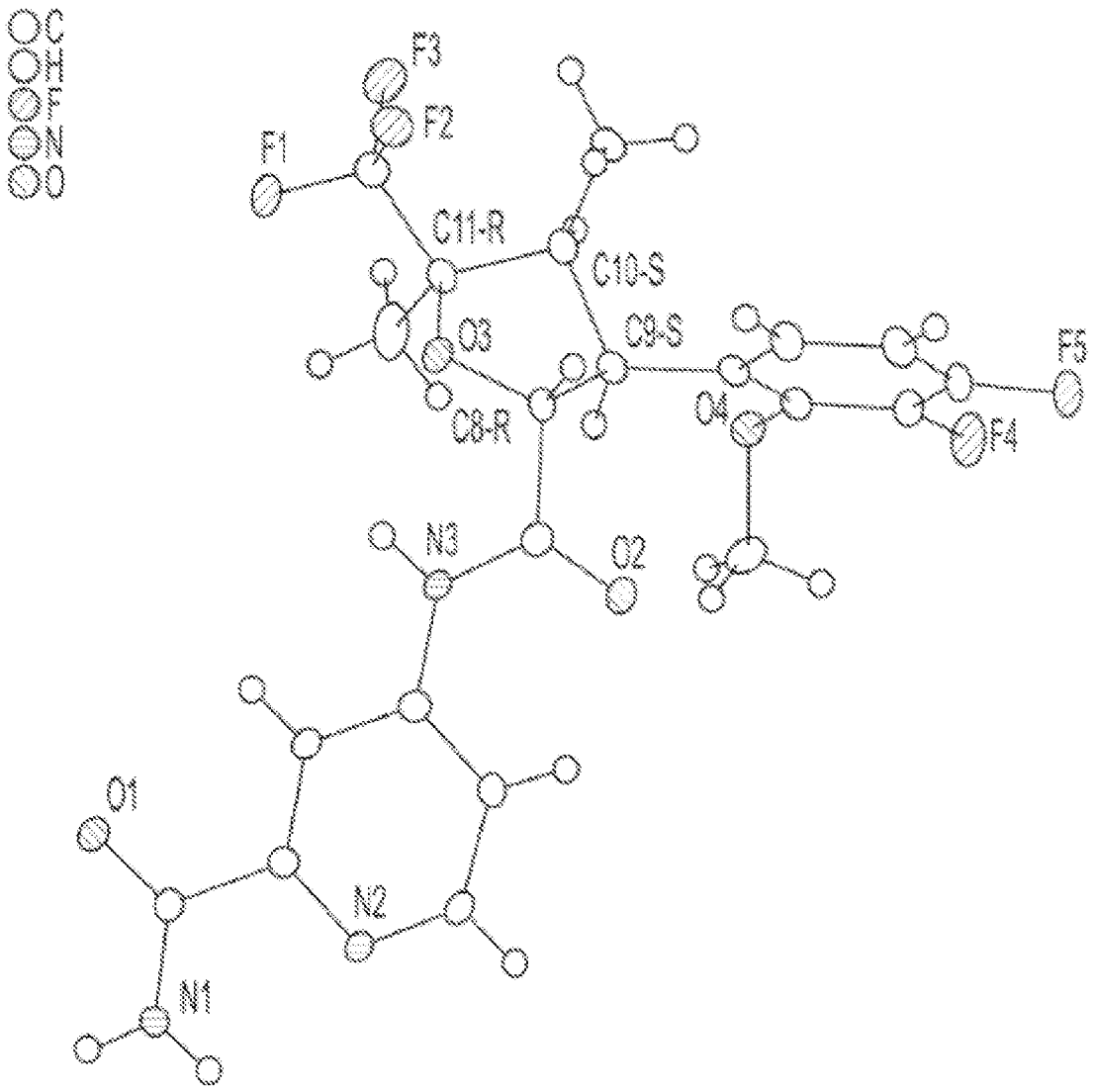


Figure 10

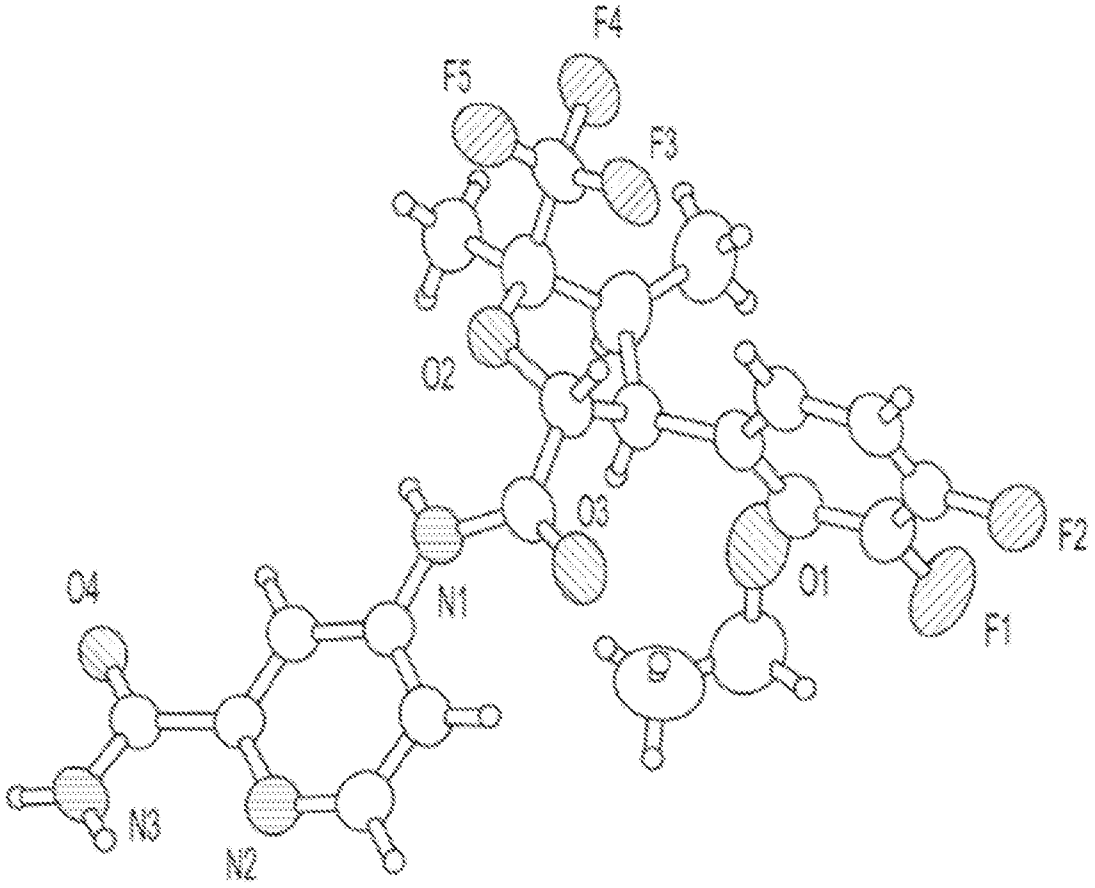


Figura 11

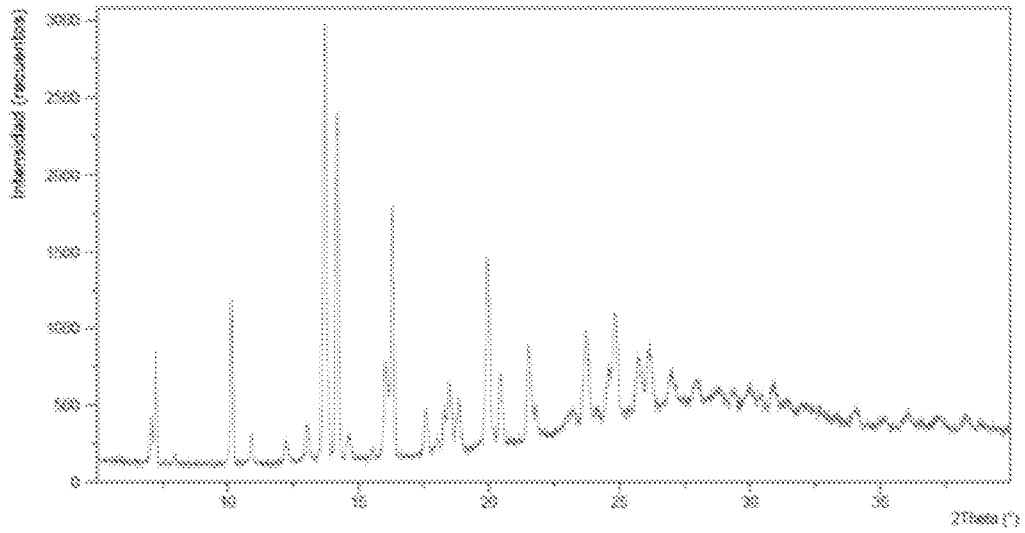


Figura 12

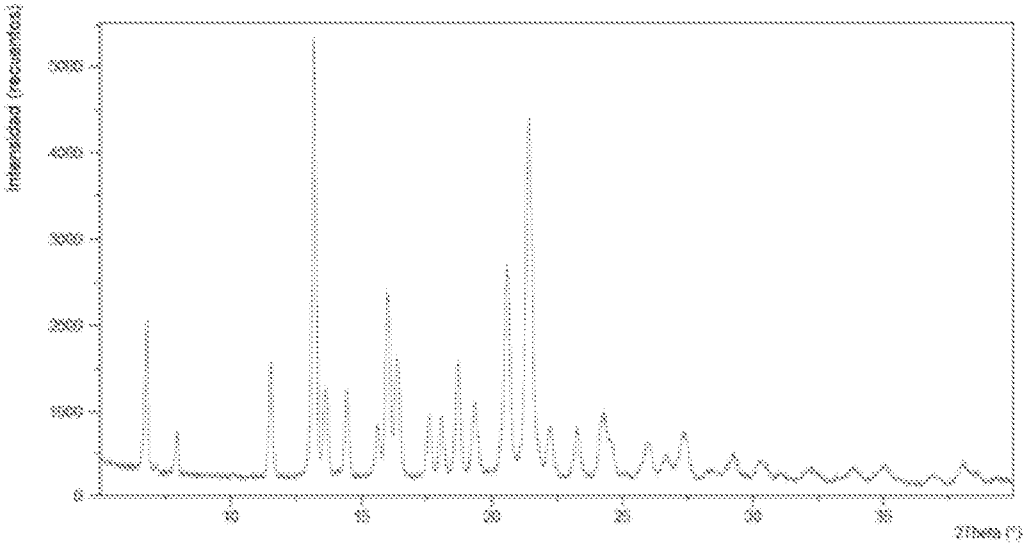


Figura 13

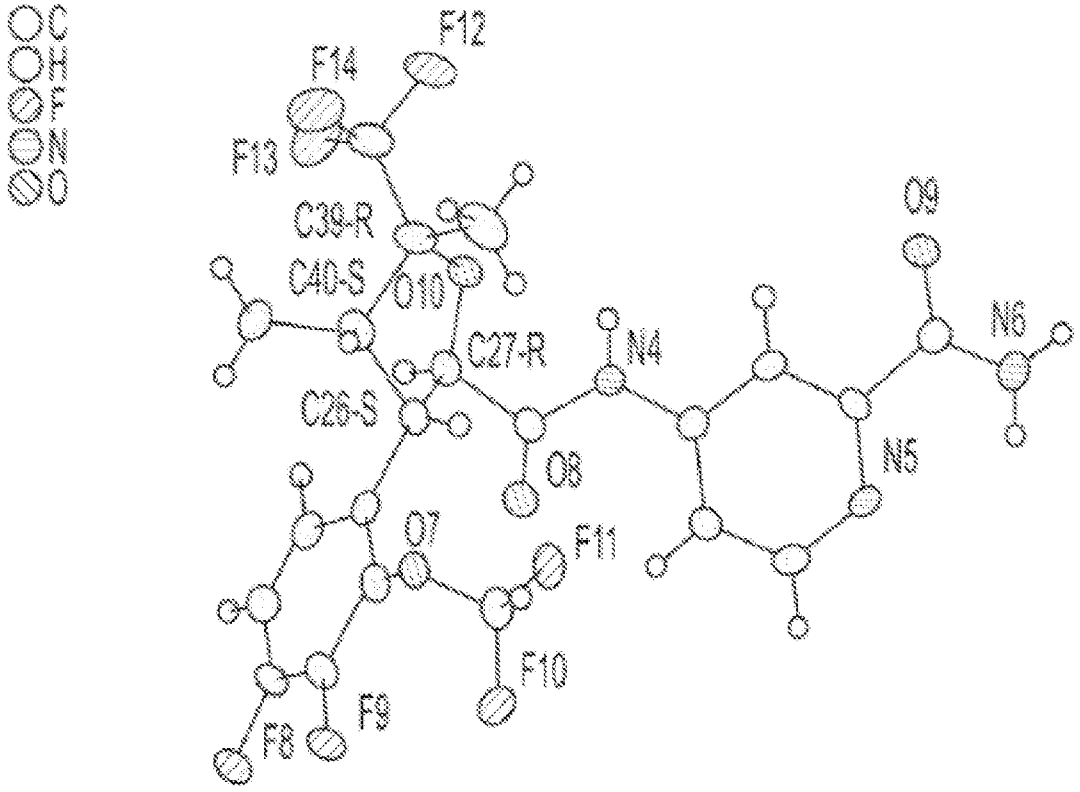

C
H
F
N
O
F12
F14
F13
C39-R
C40-S
O10
C27-R
N4
O9
N6
C26-S
O8
N5
O7
F11
F10
F9
F8

Figure 14

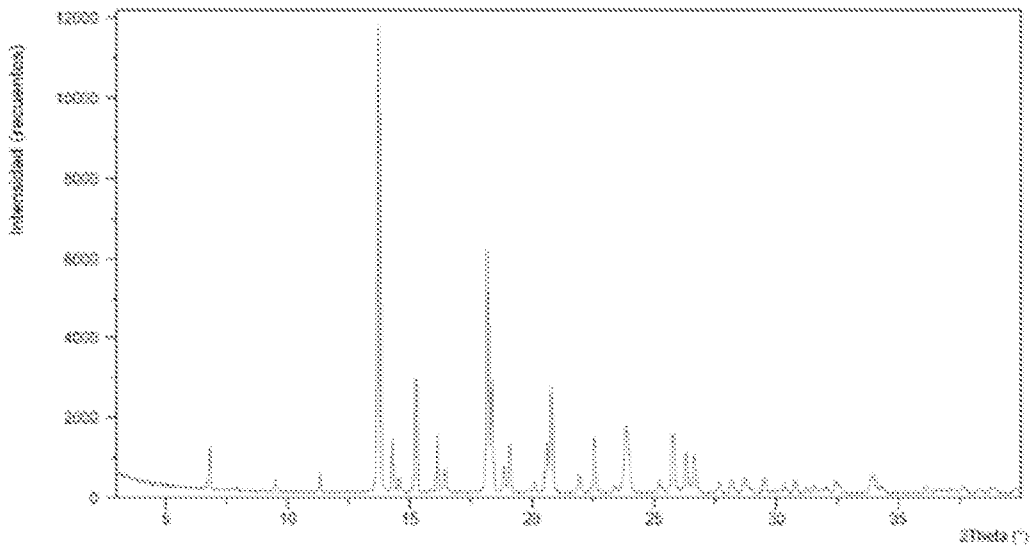


Figura 16

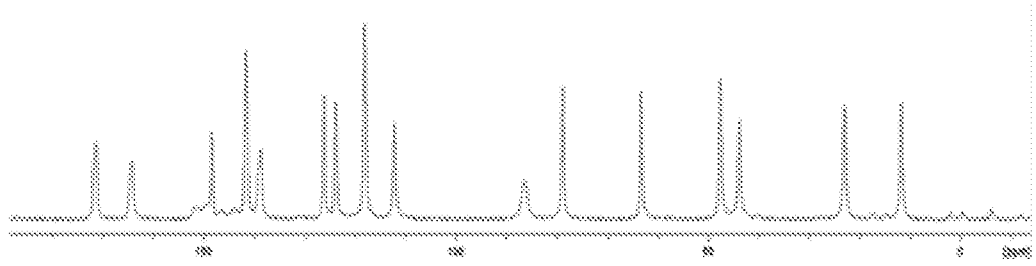


Figura 16

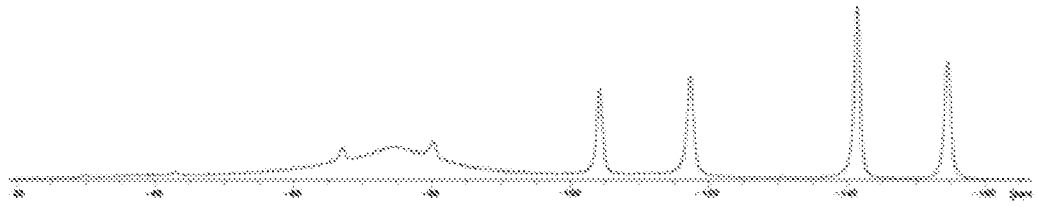


Figura 17

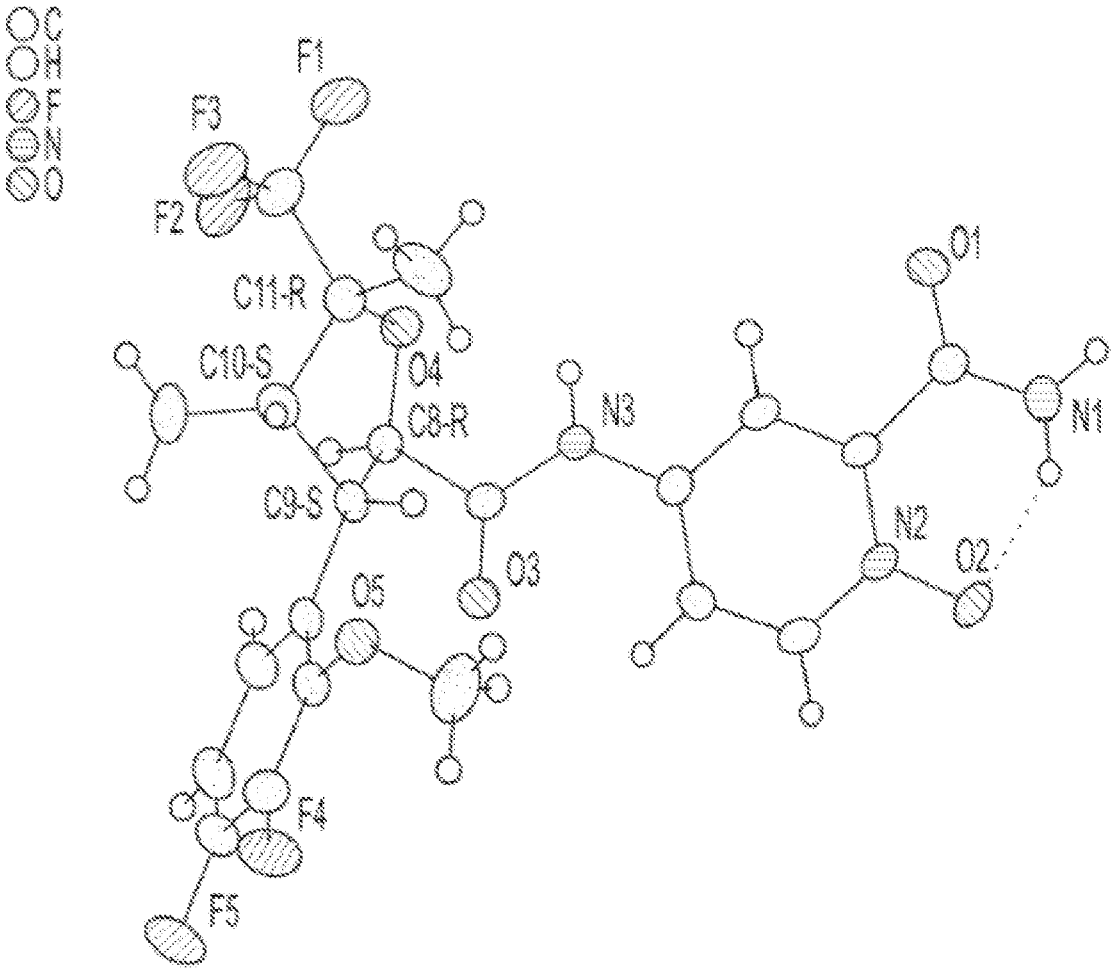


Figura 18

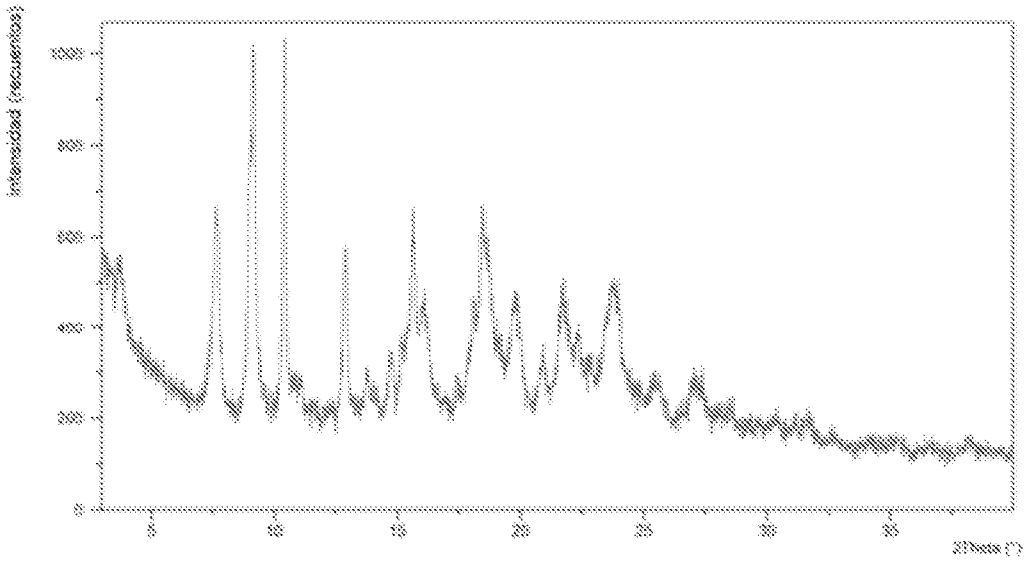


Figura 19

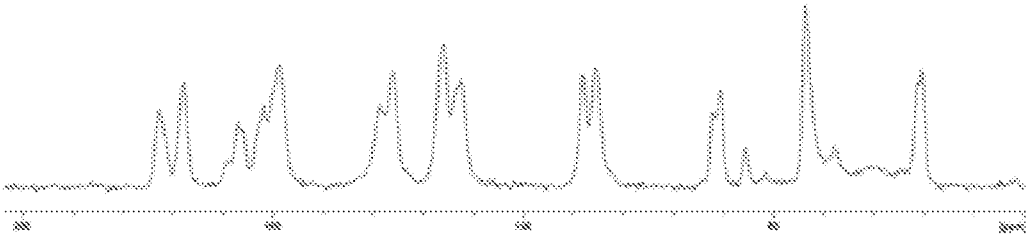


Figura 20

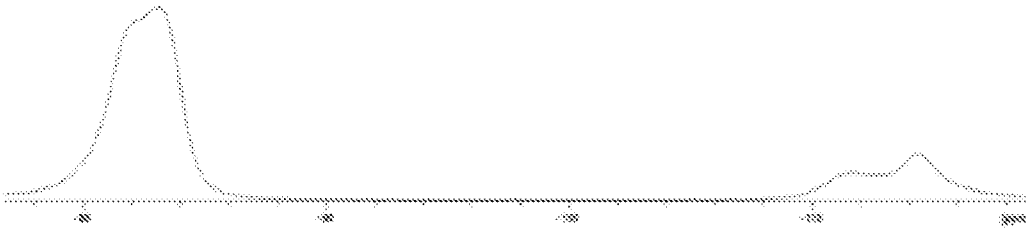


Figura 21

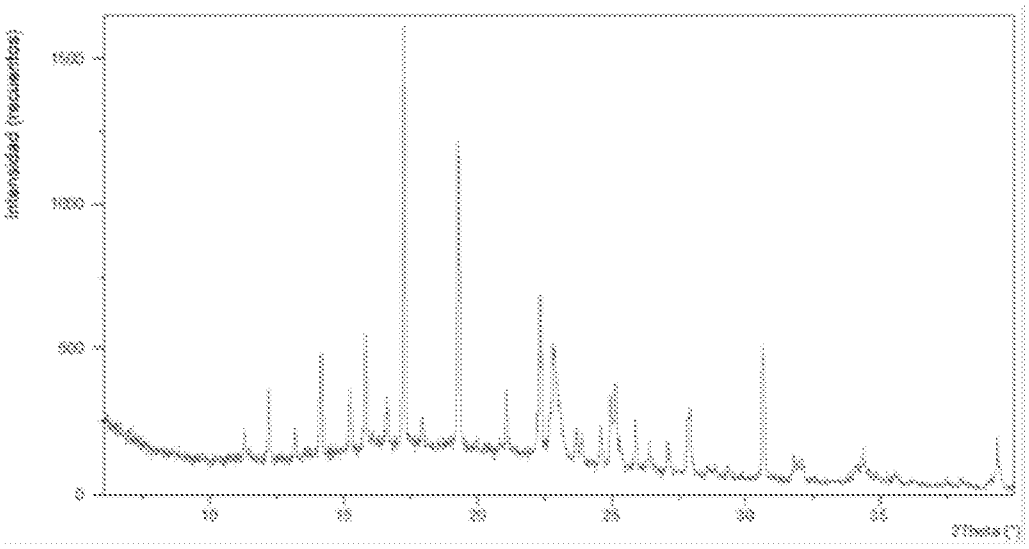


Figura 22

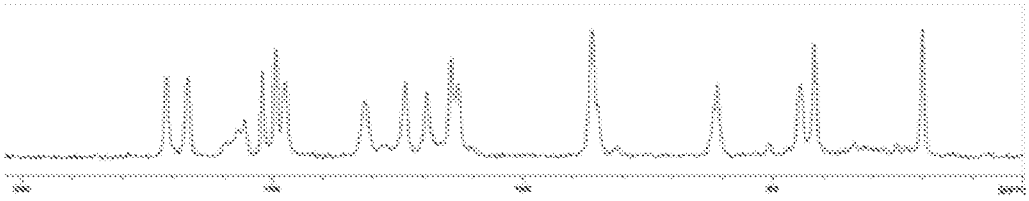


Figura 23

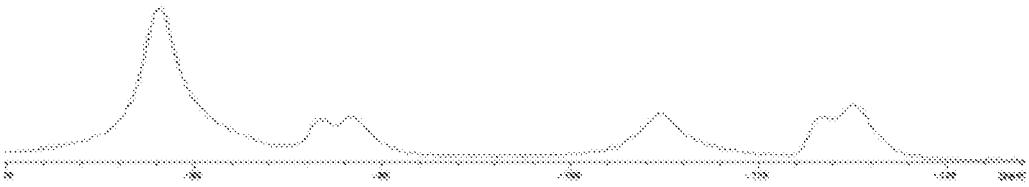


Figura 24

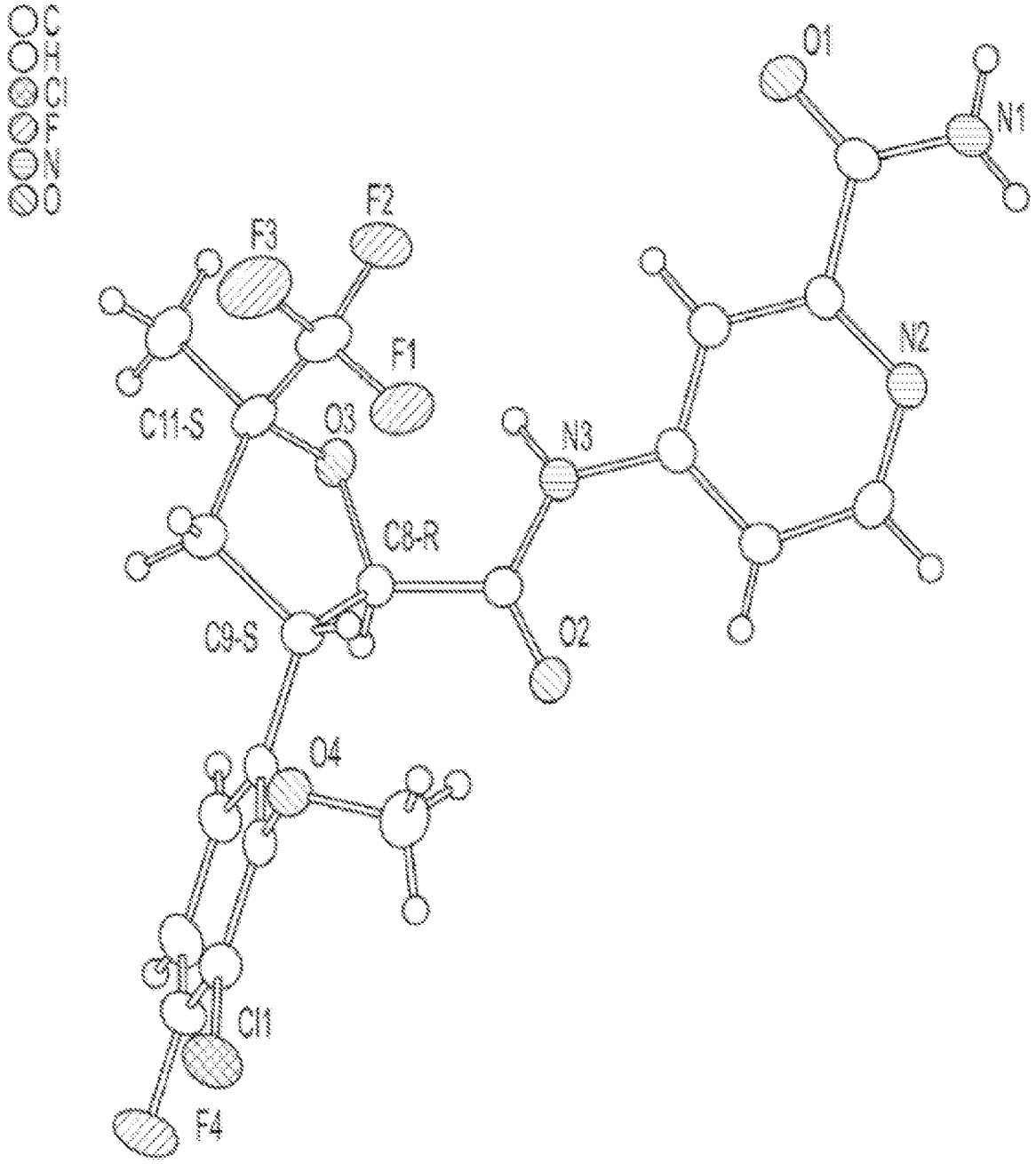


Figura 25

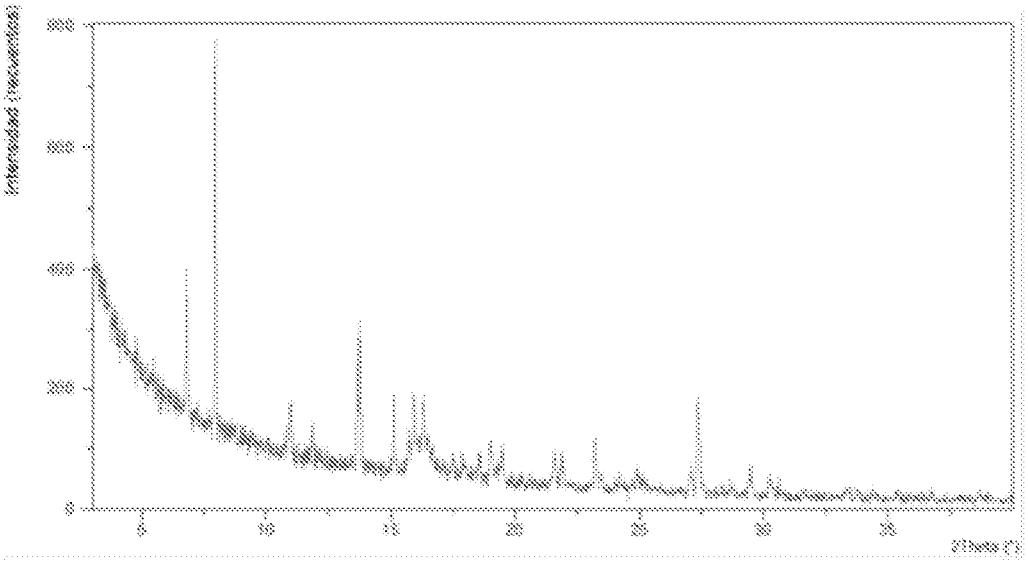


Figura 2B