

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 402**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)	A61P 1/00	(2006.01)
A61K 31/4523	(2006.01)	A61P 25/18	(2006.01)
A61K 31/455	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 213/82	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2013 PCT/JP2013/002812**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13161308**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2013 E 13781524 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 2841421**

54 Título: **Derivados de amidas como bloqueadores TTX-S**

30 Prioridad:

25.04.2012 US 201261638108 P

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

19.02.2020

73 Titular/es:

**RAQUALIA PHARMA INC (100.0%)
1-21-19 Meieki Minami, Nakamura-ku
Nagoya-shi, Aichi 450-0003, JP**

72 Inventor/es:

**YAMAGISHI, TATSUYA;
KAWAMURA, KIYOSHI y
MORITA, MIKIO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 743 402 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de amidas como bloqueadores TTX-S

5 {Campo Técnico}

La presente invención se refiere a los derivados de amida que son bloqueadores de los canales de sodio y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento del dolor.

10 {Antecedentes de la técnica}

Los derivados de amida de la presente invención son bloqueadores de los canales de sodio y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento del dolor.

15 Más particularmente, los derivados de amida de la invención son bloqueantes selectivos sensibles a la tetrodotoxina (TTX-S). En la descripción siguiente, la invención se ilustra por referencia a la inhibición del canal Nav_{1.3} o Nav_{1.7} como canales TTX-S. Muestran una afinidad por los canales Nav_{1.3} o Nav_{1.7} que es significativamente mayor que su afinidad por el canal Nav_{1.5} que los canales de sodio resistentes a tetrodotoxina (TTX-R). Los derivados de amida de la invención muestran una buena selectividad por el canal Nav_{1.3} o Nav_{1.7} en comparación con el canal Nav_{1.5}.

20 El canal Nav_{1.3} de rata y el canal Nav_{1.3} humano se han clonado en 1988, 1998 y 2000, respectivamente (NPL 1, NPL 2 y NPL 3). El canal Nav_{1.3} se conocía anteriormente como el canal de sodio cerebral de tipo III. El Nav_{1.3} está presente a niveles relativamente altos en el sistema nervioso de embriones de rata, pero es apenas detectable en ratas adultas. El Nav_{1.3} está regulado positivamente después de una axotomía en la ligadura del nervio espinal (SNL), lesión por
25 constricción crónica (CCI), y modelos de neuropatía diabética (NPL 4, NPL 5, NPL 6 y NPL 7). La regulación positiva del canal Nav_{1.3} contribuye a reprimir rápidamente la corriente de sodio en las pequeñas neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) (NPL3). Estas observaciones sugieren que Nav_{1.3} puede hacer una contribución clave en la hiperexcitabilidad neuronal.

30 A fin de validar la contribución del canal de sodio Nav_{1.3} en los estados de dolor, se usaron oligonucleótidos antisentido específicos (ASO) en modelos animales de dolor. El tratamiento con ASO del canal de sodio Nav_{1.3} atenuó significativamente los comportamientos relacionados con el dolor después de la operación de CCI (NPL 8). Estos hallazgos sugieren que los antagonistas del canal de sodio Nav_{1.3} son útiles para tratar las afecciones de dolor neuropático.

35 El canal Nav_{1.7} parece ser la mejor diana "validada" para el dolor. Los hallazgos más prometedores respecto de Nav_{1.7} provienen de estudios de genética humana. Cox *et al.* (NPL 9) descubrieron mutaciones de SCN9A que provocan la pérdida de función de Nav_{1.7} en tres familias de Pakistán. Sus observaciones vinculan la pérdida de función de Nav_{1.7} con una incapacidad congénita para experimentar dolor, lo que se añade a las pruebas de que el canal Nav_{1.7} tiene una participación crucial en la nocicepción en seres humanos.

40 Por el contrario, también se han descrito mutaciones de ganancia de función que provocan un dolor aumentado, por ejemplo, eritemalgia primaria en un caso y trastorno de dolor extremo paroxístico en otro. Estas mutaciones de ganancia de función en pacientes provocaron diferentes tipos de cambios de activación en las corrientes de sodio en Nav_{1.7} y, curiosamente, diferentes grados de eficacia de los fármacos específicos que bloquean los canales de sodio.
45 La implicación de estos hallazgos es que un bloqueante selectivo de Nav_{1.7} puede ser un tratamiento efectivo para el dolor en seres humanos.

50 Se sabe que un anestésico local, la lidocaína y un anestésico volátil, el halotano, actúan sobre los canales de sodio tanto TTX-R como TTX-S con una selectividad escasa y una baja potencia (valores de CI₅₀ en el intervalo de 50 microM a 10 mM). Estos anestésicos a altas concentraciones sistémicas podrían causar efectos secundarios devastadores, por ejemplo, parálisis y paro cardíaco. Sin embargo, la administración sistémica de lidocaína a bajas concentraciones es eficaz para tratar el dolor crónico (NPL 10). En ratas, la aplicación de una dosis muy baja de TTX a la DRG del segmento lesionado del nervio espinal L5 reduce significativamente el comportamiento alodínico mecánico (NPL 11).
55 Esto sugiere que los subtipos TTX-S de los canales de sodio desempeñan un papel importante en el mantenimiento de los comportamientos alodínicos en un modelo animal de dolor neuropático.

El canal Nav_{1.5} es también un miembro de los canales de sodio resistentes a TTX. El canal Nav_{1.5} se expresa de manera prácticamente exclusiva en el tejido cardíaco y se ha demostrado que subyace a una gran variedad de arritmias cardíacas y trastornos de la conducción.

60 El documento WO 2012/053186 A1 describe derivados de arilamida que tienen actividades bloqueadoras de canales de sodio regulados por voltaje tales como canales TTX-S y que son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos y enfermedades en los que están implicados canales de sodio regulados por voltaje. El documento WO 03/037274 A2 describe pirazol-amidas y -sulfonamidas, composiciones y métodos que son útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central o periférico mediante el bloqueo de los canales de sodio. Estos dos documentos no desvelan
65 compuestos que tienen un patrón de sustitución de acuerdo con la presente invención.

{Listado de citas}

{Bibliografía no de patente}

- 5 {NPL 1} FEBS Lett., 228 (1), 187-194, 1988.
 {NPL 2} J. Mol. Neurosci., 10 (1), 67-70, 1998.
 {NPL 3} Eur. J. Neurosci., 12 (12), 4281-4289, 2000.
 {NPL 4} J Neurophysiol., 82, 2776-2785, 1999. J. A. Black *et al.*
 {NPL 5} Ann Neurol 52, 786-792, 2002. M.J. Craner *et al.*
 10 {NPL 6} J. Biol. Chem., 279, 29341-29350, 2004. S. Hong *et al.*
 {NPL 7} Mol. Brain. Res., 95, 153-161, 2001. C.H. Kim *et al.*
 {NPL 8} J. Neurosci., 24, 4832-4839, 2004, Hains, B.C. *et al.*
 {NPL 9} Nature 444, 894-898, 2006.
 {NPL 10} Trends in Pharm. Sci., 22, 27-31, 2001, Baker, M.D. *et al.*
 15 {NPL 11} Brain Res., 871, 98-103, 2000, Lyu, Y.S. *et al.*
 WO 2012/053186 A1
 WO 03/037274 A2

{Sumario de la invención}

- 20 {Problema técnico}
- 25 Es un objetivo de la invención proporcionar nuevos bloqueantes de TTX-S que sean útiles como fármacos. Los compuestos preferidos deben unirse potentemente a los canales TTX-S (Nav_{1.3} y/o Nav_{1.7}) a la vez que muestran poca afinidad por otros canales de sodio, en particular el canal Nav_{1.5}. Deben absorberse bien por el tracto intestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Además, el fármaco ideal existe en una forma física que es estable, no higroscópica y que se formula fácilmente.
- 30 En particular, los derivados de amida de la presente invención son selectivos para los canales TTX-S frente al canal Nav_{1.5}, dando lugar a mejoras en el perfil de efectos secundarios.

- 35 Los derivados de amida de la presente invención son, por tanto, útiles en el tratamiento de una gran variedad de trastornos, especialmente el dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, incluyendo dolor post-quirúrgico y dolores de tipo mixto que implican las vísceras, el tracto gastrointestinal, las estructuras craneales, el sistema musculoesquelético, la columna vertebral, el sistema urogenital, el sistema cardiovascular y el SNC, incluyendo el dolor del cáncer, dolor de espalda, dolor orofacial y dolor inducido por la quimioterapia.

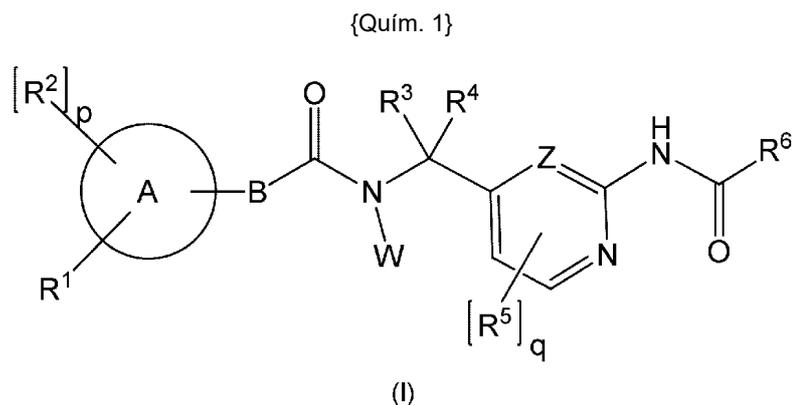
- 40 Otras afecciones que pueden tratarse con los derivados de amida de la presente invención incluyen la esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, artrosis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias intestinales, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en racimo y tensionales, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, enfermedad de Crohn, epilepsia o afecciones epilépticas, depresión
 45 bipolar, taquiarritmias, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, incontinencia, dolor visceral, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgia general, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, ictus, dolor por cáncer, trastorno convulsivo, causalgia, dolor inducido por la quimioterapia y combinaciones de los mismos.

- 50 Los compuestos mostraron actividad frente a los canales Nav_{1.3} o Nav_{1.7}. Además, mostraron selectividad por el canal Nav_{1.3} o Nav_{1.7} en comparación con el canal Nav_{1.5}.

{Solución al problema}

- 55 Con respecto a otros compuestos divulgados en la técnica, los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción y distribución, buena solubilidad, menor unión a proteínas plasmáticas, menos interacción fármaco-fármaco, buena estabilidad metabólica, actividad inhibidora reducida en el canal de HERG y/o prolongación de QT reducida.

- 60 [1] Esta divulgación proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, solvato o composición del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o trastorno en el que están implicados bloqueadores del canal TTX-S:



5 en donde:

A es arilo;

B se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace químico, -CH=CH-, -alquileo C₁₋₆-, -cicloalquileo C₃₋₇-, -O-alquileo C₁₋₆-, -alquilen C₁₋₆-NR⁷-, -NR⁷- y -alquilen C₁₋₆-O-;

10 W es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

Z es un átomo de nitrógeno o CH;

R¹ es un sustituyente fluorado;

R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

15 (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -O_n-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (5) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (6) -O_n-alqueno C₂₋₄, en donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (7) -O_n-fenilo u -O_n-naftilo, en donde el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (8) -O_n-grupo heterocíclico, en donde el grupo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (9) -(C=O)-NR⁸R⁹, (10) -NR⁸R⁹, (11) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (12) -NR⁸-S(O)₂R⁹, (13) -S(O)_t-R⁹, en donde t es 0, 1 o 2, (14) -NR⁸(C=O)R⁹, (15) -CN y (16) -NO₂; en donde n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n;

20 p es 1, 2, 3 o 4; cuando p es dos o más de dos, R² puede ser igual o diferente;

25 R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y -O-alquilo C₁₋₆;

o R³ forma un anillo de 3 a 7 miembros con R⁴ que pueden contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en donde el anillo de 3 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

30 (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (6) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰ y (7) -O-cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

35 R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) -O_n-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (4) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷ y (5) -O_n-alqueno C₂₋₄, donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷;

40 en donde n es 0 o 1; en donde n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n;

q es 1, 2 o 3; cuando q es dos o más de dos, R⁵ puede ser igual o diferente;

45 R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o arilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y -O-cicloalquilo C₃₋₇;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -(C=O)_m-O_l-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (5) -O_l-perfluoroalquilo (C₁₋₃), (6) -(C=O)_m-O_l-cicloalquilo C₃₋₆, en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (7) -(C=O)_m-O_l-alqueno C₂₋₄, en donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (8) -(C=O)_m-O_l-fenilo o -(C=O)_m-O_l-naftilo, en donde el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (9) -(C=O)_m-O_l-grupo heterocíclico, en donde el

50

grupo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (10) -(C=O)-NR⁸R⁹, (11) -NR⁸R⁹, (12) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (13) -S(O)_t-R⁸, en donde t es 0, 1 o 2, (14) -CO₂H, (15) -CN y (16) -NO₂; en donde l es 0 o 1 y m es 0 o 1; cuando l es 0 o m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_l- o -(C=O)_m- y cuando l es 0 y m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -(C=O)_m-O_l;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o arilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -O-cicloalquilo C₃₋₇;

o R⁸ forma un anillo de 4 a 7 miembros con R⁹ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en donde el anillo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

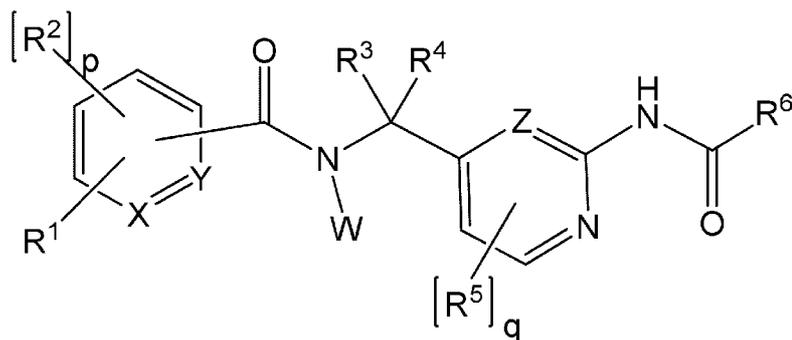
(1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (6) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰ y (7) -O-cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) -alquilo C₁₋₆, (5) -cicloalquilo C₃₋₆, (6) -O-alquilo C₁₋₆, (7) -O(C=O)-alquilo C₁₋₆, (8) -NH-alquilo C₁₋₆, (9) fenilo, (10) grupo heterocíclico y (11) -CN.

[2] Esta divulgación proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) anterior, en donde: B es un enlace químico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[3] Un primer aspecto de la presente invención es un compuesto de la fórmula (II) siguiente:



(II)

en donde:

X es un átomo de nitrógeno o CH;

Y es un átomo de nitrógeno o CH;

Z es un átomo de nitrógeno o CH;

W es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es un sustituyente fluorado independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -OCF₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH(CH₃)CF₃, -OCH₂C(CH₃)F₂, -OCH₂CF₂CHF₂, -OCH₂CF₂CF₃, -OCH₂CH₂OCH₂CF₃, -NHCH₂CF₃, -SCF₃, -SCH₂CF₃, -CH₂CF₃, -C(CH₃)₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂OCF₃, 4,4-difluoropiperidino y (4-fluorobencil)oxi;

R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -O_n-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (5) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (6) -O_n-alquenilo C₂₋₄, en donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (7) -O_n-fenilo u -O_n-naftilo, en donde el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (8) -O_n-grupo heterocíclico, en donde el grupo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (9) -(C=O)-NR⁸R⁹, (10) -NR⁸R⁹, (11) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (12) -NR⁸-S(O)₂R⁹, (13) -S(O)_t-R⁸, en donde t es 0, 1 o 2, (14) -NR⁸(C=O)R⁹, (15) -CN y (16) -NO₂;

en donde n es 0 o 1; en donde n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n-;

p es 1, 2, 3 o 4; cuando p es dos o más de dos, R² puede ser igual o diferente;

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) -O_n-

alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (4) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷ y (5) -O_n-alqueno C₂₋₄, donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷; en donde n es 0 o 1; en donde n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n;

q es 1, 2 o 3; cuando q es dos o más de dos, R⁵ puede ser igual o diferente;
R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o arilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y -O-cicloalquilo C₃₋₇;

R⁷ en la definición de R² se selecciona entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -(C=O)_m-O_l-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (5) -O_l-perfluoroalquilo (C₁₋₃), (6) -(C=O)_m-O_l-cicloalquilo C₃₋₆, en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (7) -(C=O)_m-O_l-alqueno C₂₋₄, en donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (8) -(C=O)_m-O_l-fenilo o -(C=O)_m-O_l-naftilo, en donde el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (9) -(C=O)_m-O_l-grupo heterocíclico, en donde el grupo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (10) -(C=O)-NR⁸R⁹, (11) -NR⁸R⁹, (12) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (13) -S(O)_t-R⁸, en donde t es 0, 1 o 2, (14) -CO₂H, (15) -CN y (16) -NO₂;

en donde l es 0 o 1 y m es 0 o 1; cuando l es 0 o m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_l o -(C=O)_m- y cuando l es 0 y m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -(C=O)_m-O_l;

R⁷ en la definición de R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2-1) cloro, (2-2) bromo, (2-3) yodo, (3) hidroxilo, (4) -(C=O)_m-O_l-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (6) -(C=O)_m-O_l-cicloalquilo C₃₋₆, en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (7) -(C=O)_m-O_l-alqueno C₂₋₄, en donde el alqueno está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (8) -(C=O)_m-O_l-fenilo o -(C=O)_m-O_l-naftilo, en donde el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (9) -(C=O)_m-O_l-grupo heterocíclico, en donde el grupo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (10) -(C=O)-NR⁸R⁹, (11) -NR⁸R⁹, (12) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (13) -S(O)_t-R⁸, en donde t es 0, 1 o 2, (14) -CO₂H, (15) -CN y (16) -NO₂;

en donde l es 0 o 1 y m es 0 o 1; cuando l es 0 o m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_l o -(C=O)_m- y cuando l es 0 y m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -(C=O)_m-O_l;

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o arilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y -O-cicloalquilo C₃₋₇;

o R⁸ forma un anillo de 4 a 7 miembros con R⁹ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en donde el anillo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (5) cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (6) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰ y (7) -O-cicloalquilo C₃₋₆, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰;

R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) -alquilo C₁₋₆, (5) -cicloalquilo C₃₋₆, (6) -O-alquilo C₁₋₆, (7) -O(C=O)-alquilo C₁₋₆, (8) -NH-alquilo C₁₋₆, (9) fenilo, (10) grupo heterocíclico y (11) -CN;

y en donde el arilo es un anillo mono o bicarbocíclico o mono o biheterocíclico que puede contener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[4] Son más preferidos los compuestos de fórmula (II) en donde:
Z es CH o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[5] Además, son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (II) en donde:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -CF₃, -OCF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂C(CH₃)F₂, -CH₂CH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -OCF₂CF₃, -OCH₂CF₂CF₃, -OCH₂CF₂CHF₂ y -OCH₂CF₃;

R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) metilo y (4) metoxi;

p es 1;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

W es hidrógeno;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[6] Son compuestos individuales adecuados de la invención:

- 5
 N-((2-acetamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-((2-benzamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 10
 5-metil-N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 5-cloro-N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-((2-isobutiramidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-((2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 15
 N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 2-metoxi-N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 5-metil-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 5-cloro-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 20
 5-fluoro-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)metil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida
 4-metil-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-metoxi-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 25
 N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 30
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 35
 N-(1-(2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotin amida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 40
 N-(1-(6-metil-2-propionamidopirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpirimidin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 5-metil-N-(1-(6-metil-2-propionamidopirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 45
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 50
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 55
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilnicotinamida;
 60
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 6-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida;
 65
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;

N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 5 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)acetamido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 N-(4-(1-(2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetamido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 10 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida;
 N-(4-(1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 5-cloro-N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 15 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 20 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 25 N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamido)etil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida
 N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)acetamido)etil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida;
 30 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)acetamida;
 35 N-(1-(6-metil-2-propionamidopirimidin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 5-cloro-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 5-fluoro-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 40 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)nicotinamida;
 2-metoxi-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 45 4-(perfluoroetoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)benzamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida;
 5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida
 6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)nicotinamida;
 50 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)benzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)benzamida;
 55 N-(1-(2-(3-metilbutanamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-fluoro-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-metoxi-N-(1-(6-metil-2-propionamidopirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 60 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpirimidin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 65 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)propanamida;
 6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)pirazin-3-carboxamida;

N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 5 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 10 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acrilamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 15 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 20 N-(1-(2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 25 5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 30 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acrilamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclohexanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-pivalamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 35 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-butiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(4-(1-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 N-(4-(1-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 N-(6-metil-4-(1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)acetamida;
 40 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotinamida;
 6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotinamida;
 45 6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)nicotinamida;
 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 50 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxinicotinamida
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxinicotinamida;
 6-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxinicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 55 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 60 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 65 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;

- N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 6-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxinicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 5 6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 2-fluoro-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 10 3-cloro-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 4-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metilbenzamida
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida;
 15 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(piperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(piperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 20 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 25 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 30 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2,2-difluoroetoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 35 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzamida;
 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 40 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-fluorofenoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-(4-fluorofenoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-(4-fluorofenoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 45 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metoxipiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metoxipiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)benzamida;
 50 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)benzamida;
 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(piperidin-1-il)-6-(2,2,2-
 trifluoroetoxi)nicotinamida;
 55 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-(4-fluorofenoxi)-N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-
 trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)-6-(2,2,2-
 trifluoroetoxi)nicotinamida;
 60 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-
 trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamida;
 3-cloro-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 65 3-cloro-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-cloro-4-(trifluorometoxi)benzamida;

N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzamida
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 5 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 2-(4-fluorofenil)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(3-metoxipropoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(3-metoxipropoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(3-metoxipropoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 10 2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-1-metil-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 15 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-1-metil-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 1-metil-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoksi-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoksi-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 20 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoksi-4-(trifluorometoksi)benzamida
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-hidroxi-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(2-morfolinoetoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 25 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-morfolinoetoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-morfolinoetoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-fluoro-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-3-carboxamida;
 30 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 35 N-(1-(2-ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 4-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-3-carboxamida;
 40 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-2-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-2-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoksi)etoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoksi)etoksi)nicotinamida;
 45 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilnicotinamida;
 6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoroetoksi)-4-metilpicolinamida;
 5-(2,2-difluoroetoksi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida;
 50 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-1-(2,2,2-trifluoroetoksi)isoquinolin-4-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)nicotinamida;
 55 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 5-cloro-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotinamida;
 60 5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-((4-fluorobencil)oksi)-5-metilnicotinamida;
 6-((4-fluorobencil)oksi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 65 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-metilnicotinamida;
 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida;

- N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilnicotinamida;
 5 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida;
 6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida;
 10 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 6-((4-fluorobencil)oxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpicolinamida;
 5-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida;
 15 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-2-(4-fluorofenoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 20 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 25 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-((4-fluorobencil)oxi)-4-metilpicolinamida;
 5-((4-fluorobencil)oxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpicolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpicolinamida;
 5-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida;
 5-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida;
 30 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida;
 35 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbenzamida;
 4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-3-metilbenzamida;
 4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metilbenzamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)benzamida;
 3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)benzamida y 3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)-
 40 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)benzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[7] Los compuestos individuales más adecuados de la invención son:

- 45 5-metil-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-metoxi-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 50 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 55 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 60 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida;
 65 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida;

2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 2-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida
 5 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 10 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotinamida;
 15 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida;
 20 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpicolinamida;
 25 5-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbenzamida y 4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metilbenzamida;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[8] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha descrito en una cualquiera de [3] a [7] y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 [9] La presente invención proporciona la composición farmacéutica como se ha descrito en [8], que además comprende otro agente farmacológicamente activo.

40 [12] La presente divulgación proporciona un uso de un compuesto descrito en cualquiera de [3] a [7] o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o composición del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o trastorno en el que están implicados bloqueadores del canal TTX-S.

45 [13] La presente divulgación proporciona el uso como se describe en [12], en el que dicha afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en: dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, artrosis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias intestinales, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en racimo y tensionales, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, enfermedad de Crohn, epilepsia o afecciones epilépticas, depresión bipolar, taquiarritmias, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, incontinencia, dolor visceral, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgia general, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, ictus, dolor por cáncer, trastorno convulsivo, causalgia, y dolor inducido por la quimioterapia;
 55 y combinaciones de los mismos.

[14] La presente divulgación proporciona un compuesto descrito en uno cualquiera de [3] a [7] o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una afección o trastorno en el que están implicados bloqueadores del canal TTX-S.

60 [15] La presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto descrito en uno cualquiera de [3] a [7] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 {Efectos ventajosos de la invención}

Los derivados de amida de la presente invención son bloqueadores de los canales de sodio y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento del dolor.

5 Más particularmente, los derivados de amida de la invención son bloqueantes selectivos sensibles a la tetrodotoxina (TTX-S). En la descripción siguiente, la invención se ilustra por referencia a la inhibición del canal Nav_{1.3} o Nav_{1.7} como canales TTX-S. Muestran una afinidad por los canales Nav_{1.3} o Nav_{1.7} que es significativamente mayor que su afinidad por el canal Nav_{1.5} que los canales de sodio resistentes a tetrodotoxina (TTX-R). Los derivados de amida de la invención muestran una buena selectividad por el canal Nav_{1.3} o Nav_{1.7} en comparación con el canal Nav_{1.5}.

10 En particular, los derivados de amida de la presente invención son selectivos para los canales TTX-S frente al canal Nav_{1.5}, dando lugar a mejoras en el perfil de efectos secundarios.

15 Los derivados de amida de la presente invención son, por tanto, útiles en el tratamiento de una gran variedad de trastornos, especialmente el dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, incluyendo dolor post-quirúrgico y dolores de tipo mixto que implican las vísceras, el tracto gastrointestinal, las estructuras craneales, el sistema musculoesquelético, la columna vertebral, el sistema urogenital, el sistema cardiovascular y el SNC, incluyendo el dolor del cáncer, dolor de espalda, dolor orofacial y dolor inducido por la quimioterapia.

20 Otras afecciones que pueden tratarse con los derivados de amida de la presente invención incluyen la esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, artrosis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias intestinales, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en racimo y tensionales, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, enfermedad de Crohn, epilepsia o afecciones epilépticas, depresión
25 bipolar, taquiarritmias, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, incontinencia, dolor visceral, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgia general, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, ictus, dolor por cáncer, trastorno convulsivo, causalgia y dolor inducido por la quimioterapia.

30 {Descripción de realizaciones}

35 Los ejemplos de afecciones o trastornos mediados por los canales de TTX-S incluyen, pero sin limitación, enfermedades relacionadas con los canales de TTX-S. Los compuestos de la presente invención muestran la actividad de bloqueo de los canales de TTX-S. Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción y distribución, buena solubilidad, menos afinidad de unión a proteína distinta a los canales de TTX-S, menos interacción fármaco-fármaco, buena estabilidad metabólica, actividad inhibidora reducida en el canal de HERG y/o prolongación de QT reducida.

40 Como se apreciará por los expertos en la materia, "halógeno" o "halo", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir flúor, cloro, bromo y yodo. De forma análoga, 1-6, como en C₁₋₆ se define para identificar el número como que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6. De acuerdo con la definición, por ejemplo, C₁₋₆, como en alquilo C₁₋₆ se define para identificar el grupo alquilo como que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos. De forma análoga, alquenilo C₂₋₆ se define para
45 identificar el grupo alquenilo como que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos.

Un grupo que se designa como que está independientemente sustituido con sustituyentes puede estar independientemente sustituido con múltiples números de dichos sustituyentes.

50 La expresión "sustituyente fluorado", como se usa en el presente documento, significa un alquilo fluorado, alcoxi fluorado, alquiltio fluorado, alcoxialquilo fluorado, alcoxialcoxi fluorado, alquilamino fluorado, arilalcoxi fluorado, pero sin limitación, -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -OCF₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH(CH₃)CF₃, -OCH₂C(CH₃)F₂, -OCH₂CF₂CHF₂, -OCH₂CF₂CF₃, -OCH₂CH₂OCH₂CF₃, -NHCH₂CF₃, -SCF₃, -SCH₂CF₃, -CH₂CF₃, -C(CH₃)₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂OCF₃, 4,4-difluoropiperidino, (4-fluorobencil)oxi y similares.

55 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas tautoméricas), pentilo (incluyendo todas las formas tautoméricas) y similares.

60 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, significa un -O-alquilo, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi o 2-propoxi, butoxi (incluyendo todas las formas tautoméricas) y similares.

65 El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, significa un -S-alquilo, pero sin limitación, metiltio, etiltio y similares.

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, significa un -NH-alquilo, pero sin limitación, metilamino, etilamino, propilamino, 2-propilamino y similares.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, significa un radical hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace, que puede estar en una disposición E- o Z-, incluyendo, pero sin limitación, etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un anillo mono o bicíclico, pero sin limitación, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norboranilo, adamantilo y similares.

El término "alquileo", como se usa en el presente documento, significa un radical de hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono a menos que se indique lo contrario, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

El término "cicloalquileo", como se usa en el presente documento, significa un anillo mono o bicíclico, pero sin limitación, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno y similares.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa un anillo mono o bicarbocíclico o mono o biheterocíclico que puede contener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, pero sin limitación, fenilo, naftilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoimidazonilo, benzoimidazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazonilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cinolinilo, 2,3-dioxindolilo, furanilo, frazanilo, furopiridilo, furopirrolilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolazínilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolopiridilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxetanilo, 2-oxoindolilo, ftalazilo, pirazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, piridopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolopiridilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tienopirazinilo, tienopirazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, triazolopirimidinilo, triazolilo, 4-oxo-1,4-dihidroquinolilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridilo, 4-oxo-1,4-dihidropirimidilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolilo, 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidilo, 4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridilo, y N-óxidos de los mismos.

La expresión "grupo heterocíclico" como se usa en el presente documento incluye restos heterocíclicos tanto insaturados como saturados, en donde los restos heterocíclicos insaturados (es decir, "heteroarilo") incluyen benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoimidazonilo, benzoimidazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazonilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cinolinilo, 2,3-dioxindolilo, furanilo, frazanilo, furopiridilo, furopirrolilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolazínilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolopiridilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxetanilo, 2-oxoindolilo, oxoisoindolilo, ftalazilo, pirazolilo, pirazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, piridopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolopiridilo, tetrazolilo, tiadiazoleilo, tiazolilo, tiofenilo, tienopirazinilo, tienopirazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, triazolopirimidinilo, triazolilo, 4-oxo-1,4-dihidroquinolilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridilo, 4-oxo-1,4-dihidropirimidilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolilo, 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidilo, 4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridilo y N-óxidos de los mismos y en donde los restos heterocíclicos saturados incluyen azetidilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, tiomorfolinilo, triazolopirimidilo, tetrahidrotienilo, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopentapiridilo, 4,5,6,7-tetrahydro-indazolilo, 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridilo y N-óxidos de los mismos y S-óxidos de los mismos.

El término "Co", como se usa en el presente documento, significa un enlace directo.

La expresión "grupo protector", como se usa en el presente documento, significa un grupo protector de hidroxilo o amino que se selecciona entre los grupos protectores habituales de hidroxilo o amino, descritos en Protective Groups en Organic Synthesis editado por T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 2007).

Los términos "tratar" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, incluyen impedir, restringir, ralentizar, detener o revertir el avance o gravedad de un síntoma o trastorno existente. Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "que previene" incluye impedir, restringir o inhibir la incidencia o aparición de un síntoma o trastorno.

Como se usa en el presente documento, el artículo "un" o "una" se refiere tanto a la forma singular como a la plural del objeto al que se refiere a menos que se indique otra cosa.

Dentro del ámbito de los "compuestos de la invención" se incluyen todas las sales, solvatos, hidratos, complejos, polimorfos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (II) pueden formar sales de adición de ácidos de los mismos. Se apreciará que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (II) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci, 1977, 66, 1-19, tales como sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Determinados compuestos de fórmula (II) pueden formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas. Además, ciertos compuestos que contienen una función ácida, tales como un carboxi, pueden aislarse en forma de su sal inorgánica en la que el contraión puede seleccionarse entre sodio, potasio, litio, calcio, magnesio y similares, así como a partir de bases orgánicas, tales como trietilamina.

También se describen los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (II). Por lo tanto, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (II) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos, pueden, cuando se administran a o se aplican sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (II) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica o por hidrólisis. Dichos derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de los profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y en Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

El término "animal", como se usa en el presente documento, incluye un sujeto mamífero o un sujeto no mamífero. Los ejemplos de sujetos mamíferos adecuados pueden incluir, sin limitación, ser humano, roedores, animales de compañía, ganado y primates. Los roedores adecuados pueden incluir, pero sin limitación, ratones, ratas, hámsteres, jerbos y cobayas. Los animales de compañía adecuados pueden incluir, pero sin limitación, gatos, perros, conejos y hurones. El ganado adecuado puede incluir, pero sin limitación, caballos, cabras, ovejas, cerdos, ganado, llamas y alpacas. Los primates adecuados pueden incluir, pero sin limitación, chimpancés, lémures, macacos, títies, monos araña, monos ardilla y monos vervet. Los ejemplos de sujetos no mamíferos adecuados pueden incluir, sin limitación, aves, reptiles, anfibios y peces. Los ejemplos no limitantes de aves incluyen pollos, pavos, patos y gansos. El sujeto mamífero preferido es un ser humano.

Los profármacos de acuerdo con la descripción pueden, por ejemplo, producirse sustituyendo las funcionales apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (II) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "profármacos", como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H Bundgaard (Elsevier, 1985). Algunos ejemplos de profármacos incluyen:

(i) donde el compuesto de fórmula (II) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), compuestos en donde el grupo hidroxilo se sustituye con un resto convertible *in vivo* en el grupo hidroxilo. Dicho resto convertible *in vivo* en el grupo hidroxilo significa un resto transformable *in vivo* en un grupo hidroxilo mediante, por ejemplo, hidrólisis y/o mediante una enzima, por ejemplo una esterasa. Los ejemplos de dicho resto incluyen, pero sin limitación, grupos éster y éter que se pueden hidrolizar con facilidad *in vivo*. Se prefieren los restos que sustituyen el hidrógeno del grupo hidroxilo con aciloxialquilo, 1-(alcoxycarboniloxi)alquilo, ftalidilo y aciloxialquiloicarbonilo tal como pivaloioximetiloxycarbonilo y

(ii) donde el compuesto de la fórmula (II) contiene un grupo amino, se ejemplifica como un profármaco un derivado de amida preparado haciéndolo reaccionar con un haluro de ácido adecuado o un anhídrido de ácido adecuado. Un derivado de amida particularmente preferido como profármaco es $\text{-NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $\text{-NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ o similares.

Se pueden encontrar otros ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias mencionadas anteriormente.

Los compuestos de fórmula (II) y sus sales pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, opcionalmente pueden estar hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos o solvatos estequiométricos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o disolvente.

Las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la invención, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (II) pueden ser polimorfos en forma cristalina, que están dentro del alcance de la presente invención.

Además, los compuestos de fórmula (II) pueden administrarse como profármacos. Como se usa en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto de fórmula (II) es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un paciente, eventualmente libera compuesto de fórmula (II) *in vivo*. La administración de un compuesto de fórmula (II) en forma de un profármaco puede permitir al experto en la técnica hacer uno o más de los

siguientes: (a) modificar el inicio de la acción del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o la distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden química o enzimáticamente *in vivo*. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidas por los expertos en la técnica.

En ciertos compuestos de fórmula (II), puede haber uno o más átomos de carbono quirales. En dichos casos, los compuestos de fórmula (II) existen en forma de estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos tales como las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (II) incluyendo enantiómeros, diaestereoisómeros y mezclas de los mismos, tales como racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse o resolverse unas de las otras por métodos convencionales o cualquier isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoselectivas o asimétricas convencionales.

Ciertos compuestos del presente documento pueden existir en diversas formas tautoméricas y debe entenderse que la invención abarca todas estas formas tautoméricas.

La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los descritos en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos de la invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que están incorporados isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones) y los isótopos ^{123}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas generadas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Generalmente, pueden prepararse compuestos de la invención marcados isotópicamente realizando los procedimientos desvelados en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación, sustituyendo después un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Con respecto a otros compuestos divulgados en la técnica, determinados compuestos muestran propiedades inesperadas, tales como, con respecto a la duración de la acción y/o el metabolismo, tal como una estabilidad metabólica aumentada, biodisponibilidad o absorción oral mejorada y/o interacciones fármaco-fármaco reducidas.

Los compuestos de fórmula (II), que son bloqueadores de los canales $\text{Na}_{V1.3}$ y/o $\text{Na}_{V1.7}$, son potencialmente útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos. El tratamiento del dolor, particularmente dolor crónico, inflamatorias, neuropático, nociceptivo y visceral, es un uso preferido.

El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para avisar del peligro de estímulos potencialmente lesivos procedentes del ambiente externo. El sistema funciona a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales y se activa mediante estímulos nocivos a través de los mecanismos de transducción periféricos (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 para una revisión). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y son axones con un diámetro característicamente pequeño con bajas velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de los estímulos nocivos y por virtud de su proyección topográficamente organizada hacia la médula espinal, la ubicación del estímulo. Los nociceptores se encuentran en las fibras nerviosas nociceptivas, de las cuales hay dos tipos principales, fibras A- δ (mielinizadas) y fibras C (no mielinizadas). El símbolo δ se escribe "delta" en lo sucesivo en el presente documento. La actividad generada por los impulsos nociceptores se transfiere, después de un procesamiento complejo en el asta dorsal, ya sea directamente o a través de los núcleos de repetición del tallo cerebral, al tálamo ventrobasal y posteriormente a la corteza, donde se genera la sensación de dolor.

Generalmente, el dolor puede clasificarse como agudo o crónico. El dolor agudo comienza repentinamente y tiene una corta duración (normalmente de doce semanas o menos). Normalmente se asocia con una causa concreta, tal como una lesión específica y normalmente es agudo y grave. Es el tipo de dolor que puede producirse después de lesiones específicas a consecuencia de una cirugía, trabajos dentales, un esfuerzo o un esguince. El dolor agudo no da normalmente como resultado una respuesta fisiológica persistente. En cambio, el dolor crónico es un dolor a largo plazo, que normalmente persiste durante más de tres meses y provoca problemas fisiológicos y emocionales significativos. Los ejemplos comunes de dolor crónico son el dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor de artritis y dolor crónico post-quirúrgico.

5 Cuando se produce una lesión sustancial en los tejidos corporales, ya sea por una enfermedad o traumatismo, se alteran las características de la activación del nociceptor y se produce sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente, donde terminan los nociceptores. Estos efectos dan lugar a una sensación de dolor aumentada. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles, en la promoción de conductas protectoras que pueden permitir mejor que se realicen los procesos de reparación. Normalmente cabe esperar que la sensibilidad vuelva a la normalidad una vez se haya curado la lesión. Sin embargo, en muchas situaciones de dolor crónico, la hipersensibilidad supera en su duración al proceso de curación y normalmente se debe a una lesión del sistema nervioso. Esta lesión normalmente da lugar a anomalías en las fibras nerviosas asociadas con una mala adaptación y una actividad aberrante (Woolf y Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

15 El dolor clínico se presenta cuando se produce malestar y una sensibilidad anormal entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Dichos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y pueden, por lo tanto, requerir diferentes estrategias de tratamiento. Por lo tanto, el dolor también puede dividirse en una serie de diferentes subtipos según las diferentes fisiopatologías, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

20 El dolor nociceptivo se induce por una lesión tisular o por un estímulo intenso con el potencial de causar lesiones. Los aferentes del dolor se activan por la transducción de estímulos por los nociceptores en el sitio de la lesión y activan neuronas en la médula espinal al nivel de su terminación. Después, esto se transmite por los tractos espinales hasta el cerebro, donde se percibe el dolor (Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras de nervios aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad más baja y emiten un dolor sordo o molesto. El dolor nociceptivo agudo de moderado a grave es una característica destacada del dolor procedente de un traumatismo del sistema nervioso central, tensiones/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor post-operatorio (dolor tras cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor del cáncer y dolor de espalda. El dolor del cáncer puede ser dolor crónico, tal como el dolor relacionado con tumores (por ejemplo, dolor óseo, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con la terapia del cáncer (por ejemplo, síndrome después de la quimioterapia, síndrome de dolor posquirúrgico crónico o síndrome posterior a la radiación). El dolor del cáncer también puede ocurrir en respuesta a la quimioterapia, inmunoterapia, la terapia hormonal o la radioterapia. El dolor de espalda puede deberse a una hernia o rotura en los discos intervertebrales o a anomalías en las articulaciones facetarias lumbares, las articulaciones sacroilíacas, los músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede resolverse de manera natural, pero en algunos pacientes, donde dura más de 12 semanas, se convierte en una afección que puede ser particularmente incapacitante.

40 En la actualidad, el dolor neuropático se define como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o por una disfunción en el sistema nervioso. El daño nervioso puede estar causado por traumatismos y enfermedades y por lo tanto, el término "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con varias etiologías. Estas incluyen, pero sin limitación, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía del cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central después de un accidente cerebrovascular y dolor asociado con el alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico, ya que no tiene un papel protector. Normalmente, se presenta tiempo después de que la causa original se haya disipado, teniendo normalmente una duración de años, lo que reduce significativamente la calidad de vida de los pacientes (Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Los síntomas de dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que estos normalmente son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Éstos incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo y paroxístico o dolor anormal evocado, tal como la hiperalgesia (aumento de la sensibilidad a un estímulo nocivo) y la alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

55 El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares, que se activan en respuesta a una lesión tisular o la presencia de sustancias extrañas, lo que se traduce en inflamación y dolor (Levine y Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. Las enfermedades reumatoides son una de las causas más comunes de afección inflamatoria en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de discapacidad. Se desconoce la etiología exacta de la artritis reumatoide, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes factores tanto genéticos como microbiológicos (Grennan y Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Se ha estimado que al menos 16 millones de estadounidenses tienen artrosis sintomática (OA) o enfermedad degenerativa de las articulaciones, la mayoría de los cuales tienen más de 60 años y se espera que aumenten hasta los 40 millones a medida que aumente la edad de la población, haciendo de este un problema de salud pública con una magnitud enorme (Houge y Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395). La mayoría de pacientes con artrosis solicitan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo en la función psicológica y física y se sabe que es la principal causa

de discapacidad en las etapas posteriores de la vida. La espondilitis anquilosante es una enfermedad reumática que provoca artritis de la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. Varía de episodios intermitentes de dolor de espalda que se producen a lo largo de la vida a una enfermedad crónica grave que ataca a la columna vertebral, las articulaciones periféricas y a otros órganos del cuerpo.

5 Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral, que incluye el dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino (EII). El dolor visceral es dolor asociado con las vísceras, que abarca los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) más
10 frecuentes que producen dolor incluyen trastornos funcionales del intestino (FBD) y la enfermedad inflamatoria del intestino (EII). Estos trastornos GI incluyen una gran variedad de patologías que en la actualidad se controlan solo de manera moderada, incluyendo, con respecto al FBD, el reflujo gastroesofágico, la dispepsia, el síndrome del intestino irritable (SII) y el síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS) y, con respecto a la EII, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, todas las cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor
15 asociado con la dismenorrea, la cistitis y la pancreatitis y el dolor pélvico.

Cabe destacar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y por lo tanto, pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda y el dolor del cáncer tienen ambos componentes nociceptivos y neuropáticos.

20 Otros tipos de dolor incluyen:

- (i) dolor resultante de trastornos músculo-esqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenólisis, polimiositis y piomiositis;
- 25 (ii) dolor cardíaco y vascular, incluyendo el dolor causado por la angina de pecho, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, la esclerodermia y la isquemia del músculo esquelético;
- (iii) dolor de cabeza, tal como migraña (incluyendo la migraña con aura y migraña sin aura), cefaleas en racimo, dolor de cabeza tipo tensión, cefalea mixta y cefalea asociada a trastornos vasculares; y
- (vi) dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de la boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular.

30 También se espera que los compuestos de fórmula (II) sean útiles en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula (II) como agentes para tratar o aliviar terapéuticamente los síntomas de trastornos neurodegenerativos. Dichos trastornos neurodegenerativos incluyen, por ejemplo, enfermedad
35 de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica. La presente invención también abarca el tratamiento de trastornos neurodegenerativos denominados lesión cerebral aguda. Estos incluyen, pero sin limitación: ictus, traumatismo craneoencefálico y asfixia. Ictus se refiere a una enfermedad cerebrovascular y también puede referirse a un accidente cerebrovascular (ACV) e incluye ictus tromboembólico agudo. El ictus incluye isquemia tanto focal como global. Asimismo, se incluyen ataques isquémicos cerebrales
40 transitorios y otros problemas vasculares, acompañados de isquemia cerebral. Estos trastornos vasculares pueden ocurrir en pacientes sometidos específicamente a endarterectomía carotídea o a otros procedimientos quirúrgicos cerebrovasculares o vasculares en general o a procedimientos vasculares de diagnóstico, incluyendo angiografía cerebral y similares. Otros incidentes son el traumatismo craneoencefálico, el traumatismo de la médula espinal o la lesión general por anoxia, hipoxia, hipoglucemia, hipotensión así como lesiones similares observadas durante los
45 procedimientos por embolia, hiperfusión e hipoxia. La presente invención sería útil en una serie de incidentes, por ejemplo, durante una cirugía de derivación cardíaca, en casos de hemorragia intracraneal, en la asfixia perinatal, en la parada cardíaca y en estado epiléptico.

50 Un médico experto será capaz de determinar las situaciones en que los sujetos son susceptibles a o se encuentran en riesgo de, por ejemplo, ictus, así como padecer ictus por la administración de compuestos para su uso en los métodos de la presente invención.

Los canales de sodio TTX-S se han relacionado con una gran variedad de funciones biológicas. Esto sugiere un posible papel de estos receptores en una variedad de procesos patológicos en seres humanos y otras especies. Los
55 compuestos de la presente invención tienen utilidad para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con los canales de sodio TTX-S, incluyendo una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, artrosis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos funcionales del intestino, enfermedades
60 inflamatorias intestinales, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en racimo y tensionales, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, enfermedad de Crohn, epilepsia o afecciones epilépticas, depresión bipolar, taquiarritmias, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, incontinencia, dolor visceral, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgia general, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable,
65 dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, ictus, dolor por cáncer, trastorno convulsivo, causalgia y dolor inducido por la

quimioterapia.

La dosificación del principio activo en las composiciones de esta invención puede variarse, sin embargo, es necesario que la cantidad del principio activo sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. El principio activo puede administrarse a los pacientes (animales y humanos) que necesiten dicho tratamiento a dosis que proporcionen una eficacia farmacéutica óptima.

La dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la ruta de administración y de la duración del tratamiento. La dosis variará de un paciente a otro dependiendo de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, el peso del paciente, dietas especiales que esté siguiendo el paciente, medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en la materia.

Para su administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención se encuentra típicamente en el intervalo de 0,1 mg a 1000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 1 mg a 1000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solo de 0,1 mg a 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, según el criterio del médico, desviarse respecto del intervalo típico proporcionado en el presente documento.

Estas dosis se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso se desvíe de este intervalo, tales como niños y ancianos.

En una realización, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente al día; en otra realización, de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente al día; en otra realización, de aproximadamente 1 mg a 100 mg por paciente al día; y en otra realización, de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente al día; en otra realización más, de aproximadamente 1 mg a 30 mg por paciente al día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse en una formulación de dosis sólida que comprende de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de principio activo o que comprende de aproximadamente 1 mg a 250 mg de principio activo. La composición farmacéutica puede proporcionarse en una formulación de dosificación sólida que comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de principio activo. Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, tal como 1,5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis para el paciente que se vaya a tratar. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces al día, tal como una o dos veces al día.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, prevención, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención u otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por sí solo. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de manera contemporánea con uno o más fármacos distintos, se prevé una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia combinada también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más de otros fármacos se administren con pautas superpuestas diferentes. También se contempla, que cuando se usan en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos pueden utilizarse en dosis más bajas que cuando cada uno se usa de manera individual.

En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solo con un principio activo diferente, sino también con dos o más de otros principios activos.

Análogamente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan para prevenir, tratamiento, control, aliviar o reducir el riesgo de las enfermedades o afecciones para las cuales son útiles los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de manera contemporánea con uno o más fármacos distintos, se prevé una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos, además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención.

La relación en peso del compuesto de la presente invención al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la relación en peso del compuesto de la presente invención respecto del otro agente oscilará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, incluyendo de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de

un compuesto de la presente invención y otros principios activos se encontrarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo. En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse conjuntamente o por separado. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, de manera concurrente con o posterior a la administración de otros agentes.

Un bloqueante de los canales de sodio TTX-S puede ser útil combinado con otro compuesto farmacológicamente activo o con otros dos o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, particularmente en el tratamiento del dolor. inflamatorio y de enfermedades o trastornos urológicos. Por ejemplo, un bloqueante de los canales de sodio TTX-S, en particular un compuesto de fórmula (II) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente, puede administrarse de manera simultánea, secuencial o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados entre

- un analgésico opiáceo, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levofanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepirac;
- un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina que tenga acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H1 que tenga acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante, tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante de músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- un antagonista del receptor 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-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex™, una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona};
- un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquikina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, alfaR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridina-6,3-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
- un analgésico de alquitrán de hulla, en particular, paracetamol;
- un neuroléptico, tal 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, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion™ o sarizotano;
- un agonista (por ejemplo, resiniferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) del receptor vainilloide;
- un agonista o antagonista de un subtipo de canal catiónico de potencial receptor transitorio (V1, V2, V3, V4, M8, M2, A1);
- un beta-adrenérgico, tal como propranolol;
- un anestésico local, tal como mexiletina;
- un corticosteroide, tal como dexametasona;
- un agonista o antagonista del receptor de 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT1B/1D tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- un antagonista del receptor 5-HT2A, tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tales como ispronidina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol™;

- un inhibidor de PDEV, tal 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 (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1': 6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-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-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-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-metoxibencil)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;
- un ligando de alfa-2-delta, tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (3-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-(aminometil)-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorofenoxi)prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-(aminometil)ciclohexil)metil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-il)metil]cicloheptil]metilamina, ácido (3S,4S)-(1-(aminometil)-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (3S,5R)-3-(aminometil)-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetiloctanoico;
- un cannabinoide;
- un antagonista del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 1 (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina, tal como sertralina, metabolito de la sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito del citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d, l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazapina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito del bupropión, hidroxibupropión, nomifensida y viloxazina (Vivalan™), especialmente, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, tal como reboxetina, en particular, (S,S)-reboxetina;
- un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de la clomipramina, desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- un inhibidor inducible de óxido nítrico sintasa (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil) amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolebutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3 piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tio]feno-2-carboxamidina, o guanidinoetildisulfuro;
- un inhibidor de acetilcolinesterasa, tal como donepezil;
- un antagonista de prostaglandina E2 de subtipo 4 (EP4) tal como N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino]-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico;
- un antagonista de leucotrieno B4; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,
- un inhibidor de 5-lipoxigenasa, tal como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxymetil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504);
- un bloqueante de los canales de sodio, tal como lidocaína;
- un bloqueante de los canales de calcio, tal como ziconotida, zonisamida, mibefradilo;
- un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetrón;
- un fármaco quimioterapéutico, tal como oxalplatino, 5-fluorouracilo, leucovorina, paclitaxel;
- un antagonista del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP);
- un antagonista de bradiquinina (BK1 y BK2);
- un bloqueador de los canales de sodio activados por voltaje (Na_{v1.3}, Na_{v1.7}, Na_{v1.8});
- un bloqueador de canales de calcio dependientes de voltaje (de tipo N, tipo T);
- un antagonista de P2X (receptor de ATP de tipo canal de iones);
- un antagonista de canales de iones sensibles a ácidos (ASIC1a, ASIC3);
- un antagonista de angiotensina AT2;
- un antagonista del receptor CCR2B de quimiocinas;
- un inhibidor de catepsina (B, S, K);
- un agonista o antagonista del receptor sigma1;

y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

Dichas combinaciones ofrecen ventajas significativas, incluyendo actividad sinérgica, en el tratamiento.

Una composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse mediante mezclado, de manera adecuada a

temperatura ambiente y a presión atmosférica, se adapta usualmente para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede encontrarse en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infusibles o supositorios. Generalmente se prefiere administrar las composiciones por vía oral. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden encontrarse en forma de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes para comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); y agentes humectantes y aceptables (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden ser en forma de, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico) y, si se desea, saporíferos o colorantes convencionales, sales tamponadoras y agentes edulcorantes, según corresponda. Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Para administración parenteral, las formas de dosificación unitaria fluidas se preparan utilizando un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en ampollas, o multidosis, utilizando un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede encontrarse en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril despirogenada, antes de su uso. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración usada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Al preparar soluciones, el compuesto puede disolverse para inyección y esterilizarse por filtración antes de rellenarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. De forma ventajosa, adyuvantes tales como un anestésico local, los conservantes y los agentes tamponadores se disuelven en el vehículo. Para potenciar la estabilidad, puede congelarse la composición después de rellenarla en el vial y retirarse el agua al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente del mismo modo, salvo por que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en un vehículo estéril. De forma ventajosa, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar una distribución uniforme del compuesto.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, en general, también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que comprende también uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. También pueden contener un conservante.

Los compuestos de fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, que contienen, por ejemplo, bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de fórmula (II) o las sales farmacéuticamente aceptables también pueden formularse como preparaciones en depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) o las sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, una sal muy poco soluble.

Para administración intranasal, los compuestos de fórmula (II) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse en forma de soluciones para su administración mediante un dispositivo de dosis medida unitaria o, como alternativa, en forma de una mezcla de polvo con un vehículo adecuado para su administración usando un dispositivo de suministro adecuado. Por lo tanto, compuestos de fórmula (II) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse para administración bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación (ya sea a través de la boca o la nariz). Los compuestos de fórmula (II) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse para administración tópica en forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas oculares, óticas o nasales). Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una

base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para su administración al ojo pueden fabricarse de un modo estéril, usando componentes esterilizados.

Síntesis general

5

A lo largo de la presente solicitud, se usan las siguientes abreviaturas con los siguientes significados:

DCM	Diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMA	N,N-dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESI	Ionización por electronebulización
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	etanol
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
HBTU	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LC	Cromatografía líquida
LG	Grupo saliente
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	metanol
MHz	megahertzio
MS	Espectrometría de masas
RMN	Resonancia magnética nuclear
PG	Grupo protector
ta	temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
Tr	Tiempo de retención
UV	Ultravioleta

10 El término de "base" no es del mismo modo ninguna restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas y cualquier base usada habitualmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Los ejemplos de dichas bases incluyen: hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido potásico, fosfato potásico e hidróxido de bario; hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos de metal alcalino, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y t-butoxido potásico; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio;

15 hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; aminas, tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), lutidina y colidina; amidas de metal alcalino, tales como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, diisopropilamida potásica, diisopropilamida sódica,

20 bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida potásica. De estos, se prefieren trietilamina, diisopropilamina, DBU, DBN, DABCO, piridina, lutidina, colidina, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato sódico, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato potásico, hidróxido potásico, fosfato de potasio, hidróxido de bario y carbonato de cesio.

25 Las reacciones se efectúan normal y preferentemente en presencia de un disolvente inerte. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, diisopropil éter, THF y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenzeno; amidas, tales como, DMF, DMA y triamida hexametilsulfónica; aminas, tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, N,N-dimetilanilina y N,N-dietilanilina; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como DMSO y sulfolano; cetonas, tales como acetona y dietilcetona. De estos disolventes, incluyendo, pero sin limitación DMF, DMA, DMSO, THF, éter dietílico, diisopropil éter, DME, MeCN, DCM, dicloroetano y cloroformo.

Ejemplos

40 La invención se ilustra en los ejemplos no limitantes siguientes, en los que, a menos que se indique lo contrario: todos

los reactivos están disponibles en el mercado, todas las operaciones se realizan a la temperatura de la habitación o temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de aproximadamente 18-25 °C; la evaporación del disolvente se realiza usando un evaporador rotatorio a presión reducida con una temperatura de baño de hasta aproximadamente 60 °C; las reacciones se controlan mediante cromatografía de capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan únicamente a modo de ilustración; la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se aseguran mediante al menos una de las siguientes técnicas:

TLC (placas de TLC prerrecubiertas con gel de sílice con gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck o placas de HPTLC prerrecubiertas con NH₂ F₂₅₄ de Merck), espectrometría de masas o RMN. Los rendimientos se dan únicamente con fines ilustrativos. Se realiza cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice 60 de Merck (ASTM de malla 230-400), Chromatorex de Fuji Silysia (marca comercial registrada) DU3050 (tipo amino), Wakogel C300-HG de Wako, sílice KP-Silo de Biotage, columna Hi-FLASH de Yamazen, DispoPack-SIL de YMC o sílice KP-NH enlazado a amino de Biotage. La purificación de los compuestos usando HPLC (LC preparativa-MS) se realiza mediante los aparatos y condiciones siguientes.

Aparatos; sistema MS-trigger AutoPurification de Waters (marca registrada)

Columna; XTerra C18, 19X50 mm de Waters, partícula de 5 micrómetros

Condición A: Metanol o acetonitrilo / solución acuosa al 0,01 % (v/v) de amoniaco

Condición B: Metanol o acetonitrilo / solución acuosa al 0,05 % (v/v) de ácido fórmico. Se obtienen datos espectrales de masas de baja resolución (ESI) mediante los aparatos y condiciones siguientes: Aparatos; Sistema Alliance HPLC de Waters en un espectrómetro de masas ZQ o ZMD y un detector de UV. Se determinaron los datos de la RMN a 270 MHz (espectrómetro JNM-LA 270 de JEOL) o a 300 MHz (JNM-LA300 de JEOL) usando cloroformo deuterado (99,8 % D) o dimetilsulfóxido (99,9 % D) como disolvente a menos que se indique otra cosa, relativo a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho, etc. Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; M (mol(es) por litro), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles).

Cada compuesto preparado se nombra generalmente mediante ChemBioDraw (Ultra, versión 12.0, CambridgeSoft).

Condiciones para determinar el tiempo de retención de la HPLC:

Método:

Aparato: ACQUITY Ultra Performance LC de Waters con detector TUV y espectrómetro de masas ZQ

Columna: ACQUITY C18, 2,1 x 100 mm de Waters, tamaño de partícula de 1,7 micrómetros

Temperatura de la columna: 60 °C

Caudal: 0,7 ml/min

Tiempo de ejecución: 3 min

Detección UV: 210 nm

Detección de MS: modo positivo/negativo de ESI

Fases móviles:

A1: acetato de amonio 10 mM

B1: acetonitrilo

Programa de gradiente:

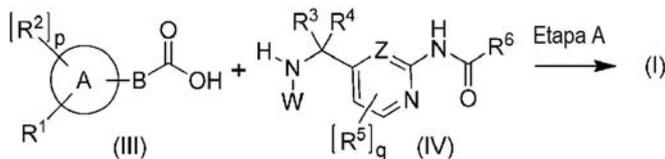
Tiempo (min)	A1 (%)	B1 (%)
0	95	5
0,1	95	5
1,8	5	95
2,3	95	5

Todos los derivados de amida de la fórmula (I) pueden prepararse por los procedimientos descritos en los métodos generales que se presentan a continuación o por los métodos específicos descritos en la parte de síntesis de ejemplos y la parte de síntesis de intermedios o mediante modificaciones rutinarias de los mismos. Los métodos siguientes también se aplican a los compuestos de fórmula (II). La presente divulgación también incluye uno cualquiera o más de estos procesos para preparar los derivados de amida de fórmula (I), además de cualquiera de los nuevos intermedios usados en el presente documento, siempre que estén incluidos en las reivindicaciones.

En los siguientes métodos generales, los descriptores son como se han definido anteriormente para los derivados de amida de la fórmula (I) a menos que se indique otra cosa.

<Esquema A>

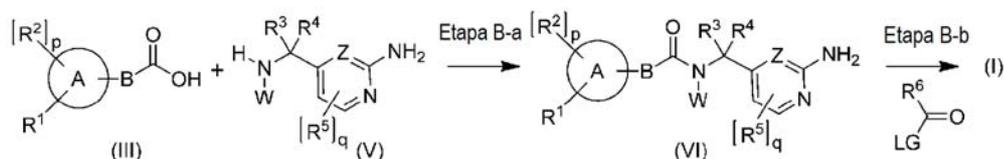
{Quim. 3}



- 5 En la etapa A, puede prepararse un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (IV) mediante amidación con un compuesto de fórmula (III) usando un agente de condensación adecuado tal como HBTU y EDC-HOBT, preferentemente en presencia de una base tal como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como DMF, DMA y diclorometano a una temperatura de aproximadamente 5 a 60 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas. Además, también puede prepararse un compuesto de fórmula (I) a partir un compuesto de fórmula (IV) mediante amidación con un haluro de ácido preparado a partir de un compuesto de fórmula (III) usando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, preferentemente en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina y N,N-diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura de aproximadamente 5 a 40 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas.

<Esquema B>

{Quim. 4}

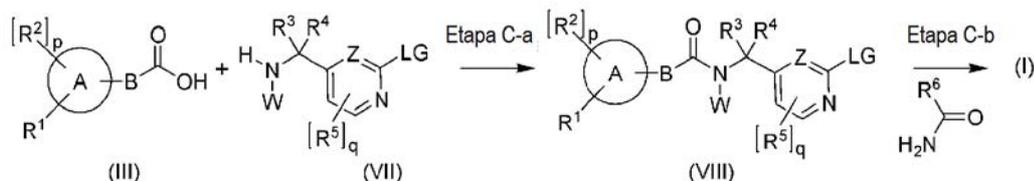


- 15 En la etapa B-a, puede prepararse un compuesto de fórmula (VI) como se describe en la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la etapa A.

- 20 Después, puede prepararse un compuesto de fórmula (I), en la etapa B-b, mediante acilación con un haluro de ácido adecuado usando una base adecuada tal como piridina y un disolvente adecuado tal como DMA a una temperatura de aproximadamente 5 a 120 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas. Los ejemplos de haluro de ácido adecuados incluyen, pero sin limitación, haluros de ácido tales como cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de isobutirilo y cloruro de ciclopropanocarbonilo.

<Esquema C>

{Quim. 5}



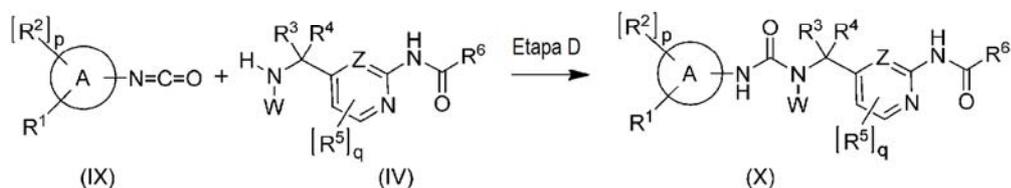
- 25 En la etapa C-a, puede prepararse un compuesto de fórmula (VIII) tal como se describe en la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la etapa A.

- 30 Cuando un grupo saliente de fórmula (VIII), en la etapa C-b, es tal como O-trifluorometanosulfonato, O-tosilato, O-mesilato, yoduro, bromuro y cloruro, puede prepararse un compuesto de fórmula (I) mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (VIII) con una carboxamida adecuada en condiciones de acoplamiento en disolventes orgánicos adecuados en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado y en presencia o ausencia de una base.

Los ejemplos de catalizadores de metal de transición adecuados incluyen: tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de cobre (I), cobre (0), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). Los catalizadores preferidos son tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (0), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). Los ejemplos de carboxamida adecuada incluyen, pero sin limitación, carboxamidas tales como acetamida, propionamida, isobutiramida y ciclopropanocarboxamida. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen: THF; 1,4-dioxano; DMF; MeCN; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y éter dietílico; en presencia o ausencia de una base, tal como fosfato tripotásico, bicarbonato de sodio, carbonato sódico o carbonato potásico. Esta reacción puede realizarse en presencia de un agente aditivo adecuado. Los ejemplos de tales agentes aditivos incluyen: 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno, trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, 2-(diclorohexilfosfino)bifenilo, trifenilarsina. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 50 a 200 °C, más preferentemente de aproximadamente 80 a 170 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 h, más preferentemente de aproximadamente 30 minutos a 24 h. En un caso alternativo, la reacción puede realizarse con un sistema de microondas. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 100 a 200 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 120 a 170 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 10 minutos a 3 h, preferentemente de aproximadamente 15 minutos a 1 h.

<Esquema D>

{Quim. 6}

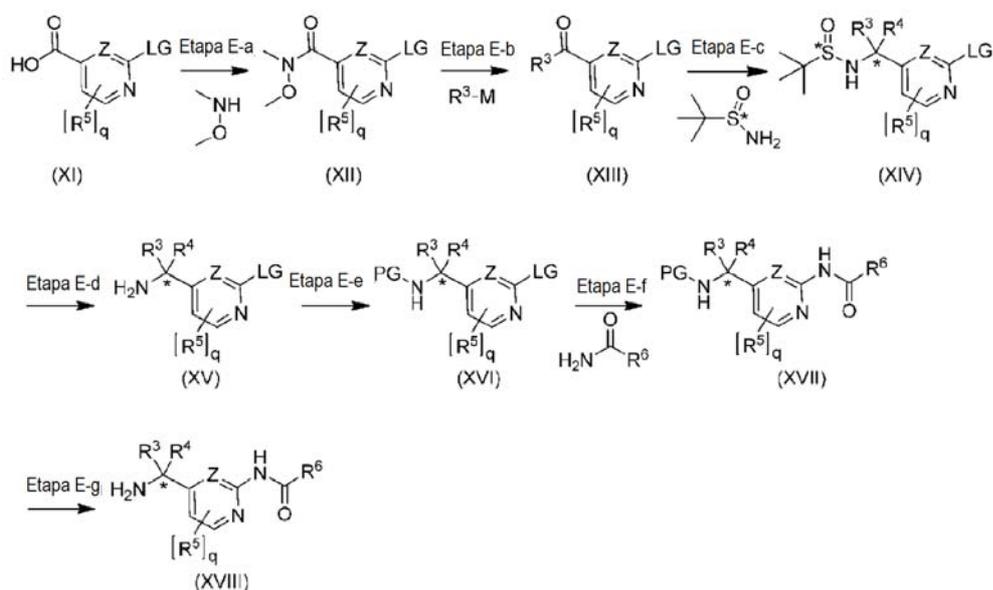


En la etapa D, puede prepararse un compuesto de fórmula (X) a partir de isocianato de fórmula (IX) y amina de fórmula (IV) usando una base adecuada tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina y piridina y un disolvente adecuado tal como DMA, DMF, tolueno, THF y DCM a una temperatura de aproximadamente -20 a 120 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas.

Las aminas intermedio clave de fórmula (IV) y (VII) pueden prepararse mediante la ruta sintética general siguiente de los esquemas E y F.

<Esquema E>

{Quim. 7}



En la etapa E-a, puede prepararse un compuesto de fórmula (XII) a partir de un ácido de la fórmula (XI) y N,O-dimetilhidroxilamina (formación de amida de Weinreb) por el método descrito en la etapa A.

5 En la etapa E-b, puede prepararse un compuesto de fórmula (XIII) a partir de un compuesto de fórmula (XII) mediante tratamiento con un reactivo de metal alcalino adecuado en un disolvente inerte. Los ejemplos de reactivo de metal alcalino adecuado incluyen, pero sin limitación, reactivos tales como metilítio, etilítio, cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio, yoduro de metilmagnesio. Los ejemplos de disolvente inerte incluyen, pero sin limitación, disolventes tales como THF, DME y 1,4-dioxano. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -40 a 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 a 50 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 h, más preferentemente de aproximadamente 30 minutos a 24 h.

15 En la etapa E-c, puede prepararse un compuesto de fórmula (XIV) en forma de un solo diastereómero a partir de un compuesto de carbonilo de fórmula (XIII) y una *tert*-butanosulfonamida quiral mediante los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (Pure Appl. Chem., 75, 39-46, 2003; Tetrahedron Lett., 45, 6641-6643, 2004). En la sección de intermedios y la de ejemplos siguientes, se describe un nombre de compuestos de fórmula (XIV) como un isómero (R) o (S), que representa la configuración de un átomo de azufre.

20 En la etapa E-d, puede prepararse un compuesto de fórmula (XV) en forma de un solo enantiómero a partir de un compuesto de fórmula (XIV) mediante el tratamiento con una condición ácida por los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (Pure Appl. Chem., 75, 39-46, 2003; Tetrahedron Lett., 45, 6641-6643, 2004).

25 En la etapa E-e, puede introducirse un grupo protector mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (grupos protectores de amino típicos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition" editado por T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 2007)).

30 En la etapa E-f, puede prepararse un compuesto de fórmula (XVII) a partir de un compuesto de la fórmula (XVI) y una carboxamida adecuada mediante el método descrito en la etapa C-b.

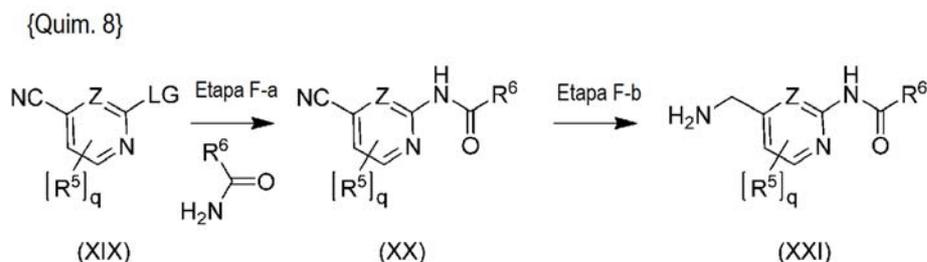
35 En la etapa E-g, puede prepararse un compuesto de fórmula (XVIII) mediante desprotección de un compuesto de fórmula (XVII) por los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (grupos protectores de amino típicos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis cuarta edición" editado por T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 2007)).

Cuando la W del intermedio clave (IV) o (VII) es alquilo C₁₋₆, puede introducirse un grupo alquilo C₁₋₆ mediante N-alquilación de un compuesto de fórmula (XVI) con un reactivo alquilante en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte. Los ejemplos de una base adecuada incluyen, pero sin limitación, bases tales como hidruro sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, *tert*-butóxido de potasio. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados

incluyen tales como THF, 1,4-dioxano, DMF, MeCN, DMA y tolueno. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20 a 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 30 minutos a 48 h, más preferentemente de aproximadamente 30 minutos a 24 h.

5

<Esquema F>



En la etapa F-a, puede prepararse un compuesto de fórmula (XX) a partir de un compuesto de la fórmula (XIX) y una carboxamida adecuada mediante el método descrito en la etapa C-b.

10

En la etapa F-b, puede prepararse un compuesto de fórmula (XXI) mediante hidrogenación de un compuesto de fórmula (XX) en condiciones conocidas de hidrogenólisis, por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal adecuado en atmósfera de hidrógeno o en presencia de fuentes de hidrógeno tales como ácido fórmico o formiato amónico, en un disolvente inerte. Si se desea, la reacción se realiza en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético. Un catalizador de metal preferido se selecciona entre, por ejemplo, catalizadores de níquel, tales como níquel Raney, Pd-C, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino, platino-carbono, rutenio-carbono, Fe, Zn, Sn y SnCl₂. Los ejemplos de disolventes orgánicos inertes, acuosos o no acuosos, adecuados incluyen, pero sin limitación, alcoholes, tales como metanol, etanol o metanol amónico; éteres, tales como THF o 1,4-dioxano; acetona; DMF; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano o cloroformo y ácido acético; o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a 150 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 20 a 80 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 10 minutos a 4 días, preferentemente de aproximadamente 30 minutos a 24 h. Esta reacción puede realizarse en atmósfera de hidrógeno a una presión que varía de aproximadamente 1 a 100 atm, preferentemente de aproximadamente 1 a 5 atm.

25

Todos los materiales de partida en las síntesis generales siguientes pueden estar disponibles en el mercado u obtenerse por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por lo demás indicados en la parte de síntesis de intermedios.

30 Parte de síntesis de intermedios

<Parte amina>

35 Amina 1: N-(4-(aminometil)piridin-2-il)acetamida

<Etapa 1>: N-(4-cianopiridin-2-il)acetamida

Una mezcla de 2-cloroisonicotinonitrilo (1,50 g, 10,8 mmol), acetamida (1,28 g, 21,7 mmol), tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (0) (198 mg, 0,22 mmol), 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno (376 mg, 0,65 mmol) y fosfato tripotásico (2,76 g, 13,0 mmol) en dioxano (15 ml) se agita a 150 °C durante 1 hora con irradiación con microondas. La mezcla resultante se filtra a través de una capa de Celite y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (2:1 a 1:2) para dar 950 mg (54 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

40

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,52 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,03 (1H, s a), 7,25 (1H, d, J = 5,1 Hz), 2,25 (3H, s), EM (IEN) m/z: 162 (M+H)+.

45

<Etapa 2>: N-(4-(aminometil)piridin-2-il)acetamida

Una mezcla de N-(4-cianopiridin-2-il)acetamida (900 mg, etapa 1) y níquel Raney (ca 2 ml) en solución de amoniaco 4 M en MeOH (25 ml) se agita a ta durante 1 hora en atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla se filtra a través de una capa de Celite y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de NH eluyendo con DCM/MeOH (100:1) para dar 244 mg (26 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

50

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,58 (1H, a), 8,20 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 5,1 Hz), 3,91 (2H, s), 2,20 (3H, s), EM (IEN) m/z: 166 (M+H)⁺.

5 Las aminas 2 a 7 se preparan de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en la amina 1, usando 2-cloroisonicotinonitrilo y materiales de partida apropiados.

Amina 2: N-(4-(aminometil)piridin-2-il)propionamida

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,33 (1H, a), 8,20 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 5,1 Hz), 3,91 (2H, s), 2,43 (2H, c, J = 8,1 Hz), 1,25 (3H, t, J = 8,1 Hz), EM (IEN) m/z: 180 (M+H)⁺.

Amina 3: N-(4-(aminometil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida

15 EM (IEN) m/z: 192 (M+H)⁺.

Amina 4: N-(4-(aminometil)piridin-2-il)benzamida

EM (IEN) m/z: 228 (M+H)⁺.

20 Amina 5: N-(4-(aminometil)piridin-2-il)isobutiramida

EM (IEN) m/z: 194 (M+H)⁺.

Amina 6: N-(4-(aminometil)piridin-2-il)ciclobutanocarboxamida

25 EM (IEN) m/z: 206 (M+H)⁺.

Amina 7: N-(4-(aminometil)-6-metilpiridin-2-il)propionamida

30 EM (IEN) m/z: 194 (M+H)⁺.

Amina 8: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metilpiridin-2-il)acetamida (enantiómero individual)

35 <Etapa 1>: 2-cloro-N-metoxi-N,6-dimetilisonicotinamida

A una mezcla de ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (2,00 g, 11,7 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,19 g, 12,2 mmol) y trietilamina (6,50 ml, 46,6 mmol) en DMF (58 ml), se le añaden HOBT hidrato (2,68 g, 17,5 mmol) y EDC (3,35 g, 17,5 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 2 h, la mezcla se vierte en agua (200 ml). La capa acuosa se extrae con EtOAc-tolueno (1:1, 150 ml x 3). La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (5:1) para dar 2,50 g (93 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 7,36 (1H, s), 7,29 (1H, s), 3,56 (3H, s), 3,36 (3H, s), 2,59 (3H, s), EM (IEN) m/z: 215 (M+H)⁺.

45 <Etapa 2>: 1-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)etanona

A una solución de 2-cloro-N-metoxi-N,6-dimetilisonicotinamida (2,50 g, 11,7 mmol, etapa 1) en THF (120 ml) se le añade gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (0,99 M, 23,5 ml, 23,3 mmol) a 0 °C. Después de agitar a la misma temperatura, la mezcla se vierte en agua (200 ml) y la capa acuosa se extrae con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico se concentra al vacío para dar 1,90 g (96 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Este se usa para la etapa siguiente sin purificación.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 7,57 (1H, s), 7,51 (1H, s), 2,62 (3H, s), 2,60 (3H, s), EM (IEN) m/z: 170 (M+H)⁺.

55 <Etapa 3>: (S)-N-(1-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (diastereómero individual)

Una mezcla de 1-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)etanona (1,90 g, 11,2 mmol, etapa 2), (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,36 g, 11,2 mmol) y etóxido de titanio (IV) (3,83 g, 16,8 mmol) en THF (60 ml) se calienta a reflujo con agitación durante 12 horas. Después de enfriar a 0 °C, se añade borohidruro de sodio (848 mg, 22,4 mmol) a la mezcla. Después de agitar a ta durante 1 h, la reacción se interrumpe con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se diluye con EtOAc y agua. La suspensión resultante se filtra a través de una capa de Celite y el filtrado se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:1 a solamente EtOAc) para dar 2,09 g (68 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

65 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 7,12 (1H, s), 7,06 (1H, s), 4,50-4,42 (1H, m), 3,44 (1H, d, J = 3,7 Hz), 2,54 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,25 (9H, s), EM (IEN) m/z: 275 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: Clorhidrato de 1-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)etanamina (enantiómero individual)

Una mezcla de (S)-N-(1-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (único diastereómero) (2,09 g, 7,61 mmol, etapa 3) y cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (10 ml) se agita a ta durante 30 min. Después de la evaporación, el sólido restante se lava con diisopropil éter para dar 2,07 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. Este se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,88 (3H, a), 7,54 (1H, s), 7,46 (1H, s), 4,5-4,3 (1H, m), 2,44 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), EM (IEN) m/z: 171 (M+H)⁺.

<Etapa 5>: (1-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (enantiómero individual)

A una solución de clorhidrato de 1-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)etanamina (enantiómero individual) (700 mg, 2,87 mmol, etapa 4) y trietilamina (1,60 ml, 11,5 mmol), se le añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (753 mg, 3,45 mmol). Después de agitar a ta durante 1 h, el disolvente se elimina al vacío. El residuo se vierte en solución acuosa saturada de carbonato sódico y la capa acuosa se extrae con EtOAc (dos veces). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para dar 868 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. Este se usa para la etapa siguiente sin purificación.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 7,06 (1H, s), 6,99 (1H, s), 4,82 (1H, s a), 2,52 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,29 (9H, s), EM (IEN) m/z: 271 (M+H)⁺.

<Etapa 6>: (1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (enantiómero individual)

Se prepara el compuesto del título en un rendimiento del 82 % (689 mg, un sólido de color amarillo) a partir del (1-(2-cloro-6-metilpiridin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (enantiómero individual) (850 mg, 2,87 mmol, etapa 5) de una manera similar a la de la etapa 1 de la amina 1.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,00 (1H, s a), 7,94 (1H, s), 6,83 (1H, s), 4,90 (1H, s a), 2,42, (3H, s), 2,18 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,40 (3H, s), EM (IEN) m/z: 294 (M+H)⁺.

<Etapa 7>: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metilpiridin-2-il)acetamida (enantiómero individual)

Una mezcla de (1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (enantiómero individual) (680 mg, 2,15 mmol, etapa 6) y cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (10 ml) se agita a ta durante 1 hora. Después de la evaporación del disolvente, se añade diisopropil éter al residuo. El sólido formado se recoge por filtración para dar 572 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 10,9 (1H, s a), 8,85 (3H, s a), 7,97 (1H, s), 7,34 (1H, s), 4,39 (1H, s a), 2,46 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), EM (IEN) m/z: 194 (M+H)⁺.

Las aminas 9 a 29 se preparan en forma de un único enantiómero usando (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida como un auxiliar quiral de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en la amina 8, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

Amina 9: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)acetamida (enantiómero individual)

EM (IEN) m/z: 180 (M+H)⁺.

Amina 10: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)propionamida (enantiómero individual)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 10,82 (1H, s), 8,70 (2H, s a), 8,36 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,15 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,50-4,36 (1H, m), 2,43 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), EM (IEN) m/z: 194 (M+H)⁺.

Amina 11: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (enantiómero individual)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 11,03 (1H, s a), 8,58 (2H, s a), 8,37 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,17 (1H, s), 7,26 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,48-4,36 (1H, m), 2,21-1,98 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 7,0 Hz), 0,87-0,79 (4H, m), EM (IEN) m/z: 206 (M+H)⁺.

Amina 12: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 11,23 (1H, s a), 8,76 (2H, s a), 8,37 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,06 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,52-4,38 (1H, m), 2,82-2,71 (1H, m), 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,09 (6H, d, J = 7,0 Hz), EM (IEN) m/z: 208 (M+H)⁺.

Amina 13: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metilpiridin-2-il)propionamida (enantiómero individual)

EM (IEN) m/z: 208 (M+H)+.

Amina 14: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metilpiridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 10,64 (1H, s), 8,63 (2H, s a), 8,05 (1H, s), 7,18 (1H, s), 4,42-4,27 (1H, m), 2,77 (1H, septuplete, J = 7,3 Hz), 2,43 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,09 (6H, d, J = 7,3 Hz), EM (IEN) m/z: 222 (M+H)+.

Amina 15: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metilpirimidin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)

10 EM (IEN) m/z: 223 (M+H)+.

Amina 16: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metilpirimidin-2-il)acetamida (enantiómero individual)

EM (IEN) m/z: 195 (M+H)+.

15 Amina 17: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metilpirimidin-2-il)propionamida (enantiómero individual)

EM (IEN) m/z: 209 (M+H)+.

20 Amina 18: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metilpirimidin-2-il)ciclopropanocarboxamida (enantiómero individual)

EM (IEN) m/z: 221 (M+H)+.

Amina 19: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metilpiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (enantiómero individual)

25 EM (IEN) m/z: 220 (M+H)+.

Amina 20: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)-3-metilbutanamida (enantiómero individual)

30 EM (IEN) m/z: 222 (M+H)+.

Amina 21: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)pirimidin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)

EM (IEN) m/z: 209 (M+H)+.

35 Amina 22: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)ciclobutanocarboxamida (enantiómero individual)

EM (IEN) m/z: 220 (M+H)+.

40 Amina 23: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)acrilamida (enantiómero individual)

EM (IEN) m/z: 192 (M+H)+.

Amina 24: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)butiramida (enantiómero individual)

45 EM (IEN) m/z: 208 (M+H)+.

Amina 25: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)ciclohexanocarboxamida (enantiómero individual)

50 EM (IEN) m/z: 248 (M+H)+.

Amina 26: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)pivalamida (enantiómero individual)

EM (IEN) m/z: 222 (M+H)+.

55 Amina 27: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metoxipiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (enantiómero individual)

EM (IEN) m/z: 236 (M+H)+.

60 Amina 28: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metoxipiridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)

EM (IEN) m/z: 238 (M+H)+.

Amina 29: Clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metilpiridin-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (enantiómero individual)

65 EM (IEN) m/z: 238 (M+H)+.

<Parte de ácido carboxílico>

Ácido carboxílico 1: ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

5 A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 1,16 g, 29,0 mmol) en DMA (48 ml) se le añade 2,2,2-trifluoroetanol (1,39 ml, 19,3 mmol) a ta. Después de agitar a ta durante 20 min, se añade ácido 6-fluoro-5-metilnicotínico (1,50 g, 9,67 mmol) a la suspensión y la mezcla se agita a 90 °C durante 18 horas. Después de enfriarse a ta, la mezcla se vierte en ácido clorhídrico 2 M (200 ml), y la capa acuosa se extrae con EtOAc-hexano (2:1.300 ml).
10 La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para dar 2,27 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. Este se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.
EM (IEN) m/z: 234 (M-H)⁻

15 Se preparan los ácidos carboxílicos 2 a 8 de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ácido carboxílico 1, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

Ácido carboxílico 2: ácido 4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 13,06 (1H, s a), 8,63 (1H, s), 6,95 (1H, s), 5,04 (2H, c, J = 9,2 Hz), 2,53 (3H, s), EM (IEN) m/z: 236 (M+H)⁺.

Ácido carboxílico 3: ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilnicotínico

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 13,09 (1H, s a), 8,56 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,42 (1H, tt, J = 54,3, 3,7 Hz), 4,66 (2H, td, J = 14,7, 3,7 Hz), 2,21 (3H, s), EM (IEN) m/z: 218 (M+H)⁺.

Ácido carboxílico 4: ácido 5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotínico

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,74 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,00 (1H, tt, J = 52,7, 3,7 Hz), 4,84 (2H, t, J = 12,5 Hz), 2,28 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 268 (M+H)⁺, 266 (M-H)⁻.

Ácido carboxílico 5: ácido 5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotínico

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,73 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,66 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,75-2,55 (2H, m), 2,24 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 248 (M-H)⁻.

Ácido carboxílico 6: ácido 6-(2,2-difluoropropoxi)nicotínico

40 EM (IEN) m/z: 216 (M-H)⁻.

Ácido carboxílico 7: ácido 5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotínico

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,72 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,78-2,63 (2H, m) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 270 (M+H)⁺.

Ácido carboxílico 8: ácido 5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotínico

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,64 (2H, t, J = 11,7 Hz), 1,80 (3H, t, J = 18,3 Hz) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 252 (M+H)⁺.

Ácido carboxílico 9: ácido 2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

<Etapa 1>: 2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de 2,2,2-trifluoroetilo

55 A una mezcla de ácido 2-cloro-6-hidroxinicotínico (5,00 g, 23,1 mmol) y carbonato de cesio (18,8 g, 57,6 mmol) en DMA (100 ml) se le añade gota a gota trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (6,65 ml, 46,1 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 4 h, la mezcla se vierte en agua (300 ml) y la capa acuosa se extrae con EtOAc-tolueno (2:1, 150 ml x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (5:1) para dar 4,81 g (63 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

60 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,81 (2H, c, J = 8,4 Hz), 4,69 (2H, c, J = 8,4 Hz).

<Etapa 2>: 2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo

65 A una solución en agitación de 2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de 2,2,2-trifluoroetilo (2,5 g, 7,41 mmol, etapa

1) en THF (37 ml) se le añade metóxido sódico (1,20 g, 22,2 mmol) a ta. Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla se vierte en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y la capa acuosa se extrae con EtOAc (150 ml x 3). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para dar 1,90 g (97 %) del compuesto del título. Este se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,21 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,47 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 4,79 (2H, c, *J* = 8,8 Hz), 4,07 (3H, s), 3,87 (3H, s), EM (IEN) m/z: 266 (M+H)+.

<Etapa 3>: Ácido 2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

10 Una mezcla de 2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo (600 mg, 2,26 mmol, etapa 2) y solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2 ml) en THF (10 ml) se agita a 60 °C durante 12 horas. Después de enfriarse a ta, la mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico 2 M. Esta se vierte en agua (30 ml) y la capa acuosa se extrae con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para dar 535 mg (94 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,41 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,62 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 4,81 (2H, c, *J* = 8,0 Hz), 4,17 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 252 (M+H)+.

Se preparan los ácidos carboxílicos 10 a 18 de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ácido carboxílico 9, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

20 Ácido carboxílico 10: ácido 2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotínico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,92 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,30 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 4,51 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 3,84 (3H, s), 2,86-2,74 (2H, m) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 264 (M-H)-.

25 Ácido carboxílico 11: ácido 6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxinicotínico

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,39 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,59 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,12 (1H, tt, *J* = 54,9, 3,7 Hz), 4,60 (2H, td, *J* = 13,2, 4,4 Hz), 4,17 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 234 (M+H)+.

30 Ácido carboxílico 12: ácido 2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,38 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,64 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 6,44 (1H, s a), 4,90-4,65 (4H, m), EM (IEN) m/z: 320 (M+H)+.

35 Ácido carboxílico 13: ácido 2-(2-metoxietoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,42 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,65 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 4,77 (2H, c, *J* = 8,8 Hz), 4,68-4,65 (2H, m), 3,86-3,78 (2H, m), 3,45 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 296 (M+H)+.

40 Ácido carboxílico 14: ácido 2-(2,2-difluoroetoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,42 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,67 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,18 (1H, tt, *J* = 55,0, 4,4 Hz), 4,81-4,70 (4H, m) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 302 (M+H)+.

45 Ácido carboxílico 15: ácido 2-(4-fluorofenoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) delta 8,45 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,13 (4H, d, *J* = 6,6 Hz), 6,66 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,36 (2H, c, *J* = 8,6 Hz) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 332 (M+H)+.

50 Ácido carboxílico 16: ácido 2-(3-metoxipropoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 12,61 (1H, s a), 8,14 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,56 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 5,05 (2H, c, *J* = 9,2 Hz), 4,40 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 3,47 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 3,22 (3H, s), 1,94 (2H, quintuplete, *J* = 6,2 Hz), EM (IEN) m/z: 310 (M+H)+.

55 Ácido carboxílico 17: ácido 2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,09 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,53 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 5,04 (2H, c, *J* = 8,8 Hz), 4,42 (2H, t, *J* = 5,5 Hz), 3,56-3,22 (4H, m), 2,18 (2H, t, *J* = 8,0 Hz), 1,93-1,81 (2H, m) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 349 (M+H)+.

60 Ácido carboxílico 18: ácido 2-(2-morfolinoetoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,20 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 6,66 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,09 (2H, c, *J* = 8,8 Hz), 4,85-4,72 (2H, m), 3,95-3,75 (4H, m), 3,56-3,05 (6H, m) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 351

(M+H)+.

Ácido carboxílico 19: ácido 5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

5 <Etapa 1>: Ácido 2-cloro-5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

Una mezcla de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (25,0 g, 119 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (17,1 ml, 238 mmol) e hidróxido sódico (14,3 g, 1,36 mol) en agua (600 ml) se agita durante 40 horas a 80 °C. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se acidifica mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M para dar una suspensión de color blanco, que se recoge por filtración para dar 32,2 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 274 (M+H)+.

<Etapa 2>: Ácido 5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

15 Una mezcla de ácido 2-cloro-5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (32,2 g, 118 mmol, etapa 1), trietilamina (23,0 ml, 165 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono activado (1,0 g) en etanol (600 ml) se agita a ta durante 5 horas en atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla se filtra a través de una capa de Celite y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se disuelve en agua (300 ml) y se acidifica con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado formado se recoge por filtración para dar 21,0 g (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 13,40 (1H, a), 8,55 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 10,3, 1,8 Hz), 5,16 (2H, c, J = 9,2 Hz), EM (IEN) m/z: 238 (M-H)⁻.

Ácido carboxílico 20: ácido 6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotínico

25 <Etapa 1>: Bromuro de (3,3,3-trifluoropropil)magnesio

Se añade magnesio (0,30 g, 12,4 mmol) a un matraz secado al fuego. Al matraz se le añade una solución de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (1,2 ml, 11,3 mmol) en THF (11 ml) y la mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 2 horas. Este material se usa para la etapa siguiente.

30

<Etapa 2>: 6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinato de metilo

A una solución de 6-cloronicotinato de metilo (0,70 g, 4,08 mmol), acetilacetonato de hierro (III) (0,14 g, 0,41 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (0,23 ml, 2,39 mmol) en THF (23 ml) se le añade bromuro de (3,3,3-trifluoropropil)magnesio (8,16 ml, 8,16 mmol, etapa 1) y la mezcla se agita a ta durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte en agua y la capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica separada se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (3:1) para dar 0,95 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 9,14 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,1 Hz), 3,95 (3H, s), 3,13-3,08 (2H, m), 2,71-2,55 (2H, m), EM (IEN) m/z: 234 (M+H)+.

40

<Etapa 3>: Ácido 6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotínico

45 Se prepara el compuesto del título con rendimiento cuantitativo (987 mg, un sólido de color blanco) a partir de 6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinato de metilo (949 mg, etapa 2) de una manera similar a la etapa 3 del ácido carboxílico 9. EM (IEN) m/z: 220 (M+H)+.

El ácido carboxílico 21 se prepara de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ácido carboxílico 20, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

50

Ácido carboxílico 21: ácido 5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotínico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,82 (1H, s), 8,04 (1H, s), 3,05-3,00 (2H, m), 2,83-2,70 (2H, m), 2,34 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 232 (M-H)⁻.

55

Ácido carboxílico 22: ácido 4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzoico

<Etapa 1>: 4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzoato de metilo

60 A una solución de 4-hidroxi-3-metilbenzoato de metilo (1,50 g, 9,03 mmol), 2,2-difluoroetanol (889 mg, 10,8 mmol) y trifetilfosfina (3,55 g, 13,5 mmol) en THF (40 ml) se le añade gota a gota azodicarboxilato de dietilo (40 % en solución de tolueno, 4,92 ml, 10,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a ta durante 30 min, después a 60 °C durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (18:1) para dar 1,86 g (90 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un cristalino de color blanco.

65 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 7,90-7,85 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,13 (1H, tt, J = 54,9, 4,4 Hz), 4,24 (2H,

dt, $J = 12,5, 3,7$ Hz), 3,89 (3H, s), 2,27 (3H, s).

<Etapa 2>: Ácido 4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzoico

5 Se prepara el compuesto del título con rendimiento cuantitativo (1,06 g, un sólido de color blanco) a partir de 4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzoato de metilo (1,0 g, etapa 1) de una manera similar a la de la etapa 3 del ácido carboxílico 9.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) delta 7,97-7,90 (2H, m), 6,83 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,14 (1H, tt, $J = 54,9, 4,4$ Hz), 4,26 (2H, dt, $J = 12,5, 4,4$ Hz), 2,28 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 215 (M-H).

10 Los ácidos carboxílicos 23 a 26 se preparan de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ácido carboxílico 22, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

15 Ácido carboxílico 23: ácido 5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolínico

EM (IEN) m/z: 234 (M-H).

Ácido carboxílico 24: ácido 3-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico

20 EM (IEN) m/z: 233 (M-H).

Ácido carboxílico 25: ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico

EM (IEN) m/z: 249 (M-H).

25 Ácido carboxílico 26: ácido 2-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) delta 8,19 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,66-6,62 (2H, m), 4,43 (2H, c, $J = 7,9$ Hz), 4,07 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 251 (M+H)+.

30 Ácido carboxílico 27: ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotínico

<Etapa 1>: 6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinato de metilo

35 A una suspensión en agitación de hidruro sódico (4,9 g, 120 mmol, 60 % en aceite) en DMA (100 ml) se le añade gota a gota 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol (8,1 ml, 82 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se añade una solución de 6-cloronicotinato de metilo (7,0 g, 41 mmol) en DMA (120 ml) gota a gota a la suspensión a 0 °C y la mezcla se agita durante 30 minutos a ta. Después, la mezcla se agita a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a ta, se añade hidróxido sódico acuoso 2 M (el pH está alrededor de 6). La mezcla se extrae con hexano/EtOAc (1:2, 200 ml). La capa orgánica se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente orgánico se concentra a presión reducida para dar 8,4 g del compuesto del título en forma de un producto en bruto (incluye 6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo como subproducto). El residuo se usa para la etapa siguientes sin purificación adicional.

EM (IEN) m/z: 286 (M+H)+.

45 <Etapa 2>: ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotínico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 62 % (6,8 g, un sólido de color blanquecino, el rendimiento se basa en 6-cloronicotinato de metilo) a partir de 6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinato de metilo (8,4 g, producto en bruto de la etapa 1) de una manera similar a la etapa 3 del ácido carboxílico 9. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) delta 8,90 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,29 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,93 (2H, t, $J = 11,7$ Hz) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 270 (M-H).

55 El ácido carboxílico 28 se prepara de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ácido carboxílico 27, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

Ácido carboxílico 28: ácido 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-carboxílico

EM (IEN) m/z: 272 (M+H)+.

60 Ácido carboxílico 29: ácido 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico

<Etapa 1>: 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de 2,2,2-trifluoroetilo

65 A una mezcla de ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico (500 mg, 3,20 mmol) y carbonato potásico (2,21 g, 16,0 mmol) en DMF (8 ml) se le añade trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (2,23 g, 9,61 mmol) y la mezcla se agita a 80 °C

durante 2 horas. Después de enfriarse a ta, la mezcla se vierte en agua (100 ml) y la capa acuosa se extrae con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (10:1) para dar 792 mg (77 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 7,99 (1H, t, *J* = 8,8 Hz), 6,81 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz), 6,73 (1H, dd, *J* = 11,7, 2,9 Hz), 4,69 (2H, c, *J* = 8,1 Hz), 4,41 (2H, c, *J* = 8,1 Hz).

<Etapa 2>: Ácido 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico

10 Se prepara el compuesto del título con un rendimiento del 89 % (525 mg, un sólido de color blanco) a partir de 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de 2,2,2-trifluoroetilo (790 mg, etapa 1) de una manera similar a la etapa 3 del ácido carboxílico 9.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,87 (1H, t, *J* = 8,8 Hz), 7,09 (1H, dd, *J* = 13,2, 2,9 Hz), 6,99 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz), 4,89 (2H, c, *J* = 8,8 Hz) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 237 (M-H)⁻.

Los ácidos carboxílicos 30 a 32 se preparan de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ácido carboxílico 29, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

20 Ácido carboxílico 30: ácido 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 7,98-7,90 (2H, m), 6,83 (1H, d, *J* = 8,0Hz), 4,43 (2H, c, *J* = 7,3Hz), 2,31 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 233 (M-H)⁻.

30 Ácido carboxílico 31: ácido 4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbenzoico

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 12,67 (1H, s a), 7,80-7,76 (2H, m), 7,08 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 4,37 (2H, t, *J* = 12,5 Hz), 2,21 (3H, s), 1,77 (3H, t, *J* = 19,1 Hz), EM (IEN) m/z: 231 (M+H)⁺.

40 Ácido carboxílico 32: ácido 3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)benzoico

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,92 (1H, d, *J* = 1,8 Hz), 7,88 (1H, dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz), 7,32 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 4,48 (2H, t, *J* = 12,4 Hz), 1,76 (3H, t, *J* = 19,4 Hz), EM (IEN) m/z: 249 (M-H)⁻.

50 Ácido carboxílico 33: ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxílico

<Etapa 1>: 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxilato de metilo

A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 232 mg, 5,79 mmol) en DMF se le añade 2,2,2-trifluoroetanol (580 mg, 5,79 mmol) a 0 °C y la mezcla se agita a ta durante 15 min. Después, se añade 6-cloropirazin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,90 mmol) y la mezcla se agita a ta durante 1 hora. Después, la mezcla se vierte en agua (100 ml) y la capa acuosa se extrae con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (3:1 a 1:1) para dar 159 mg (23 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,17 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,23 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 5,03 (2H, c, *J* = 8,0 Hz), 4,06 (3H, s), EM (IEN) m/z: 237 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: Ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxílico

50 Se prepara el compuesto del título con un rendimiento del 99 % (145 mg, un sólido de color blanco) a partir de 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxilato de metilo (155 mg, etapa 1) de una manera similar a la etapa 3 del ácido carboxílico 9.

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,18 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 5,28 (2H, c, *J* = 8,8 Hz) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 221 (M-H)⁻.

Los ácidos carboxílicos 34 y 35 se preparan de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ácido carboxílico 33, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

60 Ácido carboxílico 34: ácido 6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxílico

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 13,8 (1H, s a), 8,19 (1H, d, *J* = 9,51 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 9,51 Hz), 5,39 (2H, t, *J* = 12,4 Hz), EM (IEN) m/z: 273 (M+H)⁺.

Ácido carboxílico 35: ácido 6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxílico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,15 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,45 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,74 (1H, dt, *J* = 51,2, 5,9 Hz),

5,14 (2H, t, $J = 13,9$ Hz) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 253 (M-H)⁻.

Ácido carboxílico 36: ácido 1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico

5 <Etapa 1>: 1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

Se prepara el compuesto del título con un rendimiento del 95 % (290 mg, un sólido de color blanco) a partir de 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,28 mmol) de una manera similar a la etapa 1 del ácido carboxílico 29.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 6,16 (1H, s), 4,43 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 3,92 (3H, s), 3,78 (3H, s), EM (IEN) m/z: 239 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: Ácido 1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico

15 Se prepara el compuesto del título con rendimiento cuantitativo (290 mg, un sólido de color blanco) a partir de 1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (290 mg, 1,22 mmol) de una manera similar a la etapa 3 del ácido carboxílico 9. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 6,33 (1H, s), 4,94 (2H, c, $J = 8,8$ Hz), 3,65 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 223 (M-H)⁻.

20 El ácido carboxílico 37 se prepara de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ácido carboxílico 36, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

Ácido carboxílico 37: ácido 1-metil-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 12,7 (1H, s a), 6,39 (1H, s), 5,05 (2H, t, $J = 13,2$ Hz), 3,64 (3H, s), EM (IEN) m/z: 273 (M-H)⁻.

Ácido carboxílico 38: ácido 6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico

30 <Etapa 1>: 6-yodo-2-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina

Se prepara el compuesto del título con rendimiento cuantitativo (2,96 g, un aceite incoloro) a partir de 6-yodo-2-metilpiridin-3-ol (2,10 g, 8,91 mmol) de una manera similar a la etapa 1 del ácido carboxílico 29.

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 7,57 (1H, d, $J = 8,79$ Hz), 6,79 (1H, d, $J = 8,04$ Hz), 4,33 (2H, c, $J = 8,07$ Hz), 2,49 (3H, s), EM (IEN) m/z: 317 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinato de etilo

40 Una mezcla de 6-yodo-2-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (2,95 g, 9,30 mmol, etapa 1), acetato de paladio (II) (209 mg, 0,93 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,03 g, 1,86 mmol) y trietilamina (2,59 ml, 18,6 mmol) en etanol-DMF (1:1,40 ml) se agita a 60 °C durante 12 horas en atmósfera de monóxido de carbono. Después de enfriarse a ta, la mezcla se filtra a través de una capa de Celite y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (10:1) para dar 2,29 g (93 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,01 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 4,46 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 4,44 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 2,60 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), EM (IEN) m/z: 264 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: Ácido 6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico

50 Se prepara el compuesto del título con un rendimiento del 91 % (1,86 g, un sólido de color blanco) a partir de 6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinato de etilo (2,29 g, 8,70 mmol, etapa 2) de una manera similar a la etapa 3 del ácido carboxílico 9.

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 7,93 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,92 (2H, c, $J = 8,8$ Hz), 2,42 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 234 (M-H)⁻.

Ácido carboxílico 39: ácido 6-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

<Etapa 1>: Ácido 6-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

60 Una mezcla de ácido 2,6-dicloronicotínico (3,00 g, 15,6 mmol), *tert*-butóxido de potasio (5,26 g, 46,9 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (52 ml) se calienta a reflujo con agitación durante 5 días. Después de enfriarse a ta, el exceso de 2,2,2-trifluoroetanol se evapora al vacío. El residuo se vierte en agua y la mezcla se acidifica por ácido clorhídrico 2 M. El precipitado formado se recoge por filtración para dar 4,08 g del compuesto del título, el cual contiene ácido 2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico. Este se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

65 EM (IEN) m/z: 256 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 6-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo

A una solución de ácido 6-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (4,08 g, etapa 1) en MeOH (50 ml) se le añade cloruro de tionilo (4,66 ml, 63,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 2,5 horas. Después de enfriarse a ta, el disolvente se evapora al vacío. El aceite residual se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (20:1) para dar 2,90 g del compuesto del título, el cual contiene 2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo. Este se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,83 (2H, c, J = 8,4 Hz), 3,92 (3H, s), EM (IEN) m/z: 270 (M+H)+.

<Etapa 3>: 6-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo

A una solución de 6-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo (2,70 g, etapa 2) y complejo de diclorometano y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (816 mg, 1,0 mmol) en dioxano (50 ml) se le añade gota a gota una solución de dimetilcinc (solución 1,0 M de hexano, 40,0 ml) a ta. La mezcla se agita a 75 °C durante 1 hora. Después de enfriarse a ta, la reacción se interrumpe cuidadosamente con agua. La mezcla se diluye con EtOAc y agua y se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (20:1) para dar 1,51 g (39 % a partir de ácido 2,6-dicloronicotínico) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,7 Hz), 4,85 (2H, c, J = 8,6 Hz), 3,89 (3H, s), 2,48 (3H, s), EM (IEN) m/z: 250 (M+H)+.

<Etapa 4>: Ácido 6-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (94 mg, un sólido de color blanco) a partir de 6-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo (100 mg, 0,40 mmol, etapa 3) de una manera similar a la etapa 3 del ácido carboxílico 9.

EM (IEN) m/z: 236 (M+H)+.

Ácido carboxílico 40: ácido 2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico<Etapa 1>: 2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de 2,2,2-trifluoroetilo

Una mezcla de 2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,30 g, 0,89 mmol, etapa 1 del ácido carboxílico 9), morfolina (0,77 ml, 8,89 mmol) y trietilamina (0,62 ml, 4,44 mmol) en THF (2 ml) se agita a 140 °C durante 10 min con irradiación con microondas. La mezcla de reacción se vierte en agua y la capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío para dar 0,35 g (>99 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Este material se usa para la etapa siguiente sin más purificación.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,72 (2H, c, J = 8,4 Hz), 4,63 (2H, c, J = 8,4 Hz), 3,82 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,44 (4H, t, J = 4,8 Hz), EM (IEN) m/z: 389 (M+H)+.

<Etapa 2>: Ácido 2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo a partir de 2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de 2,2,2-trifluoroetilo (230 mg, etapa 1) de una manera similar a la etapa 3 del ácido carboxílico 9.

EM (IEN) m/z: 307 (M+H)+.

Los ácidos carboxílicos 41 a 45 se preparan de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ácido carboxílico 40, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

Ácido carboxílico 41: ácido 2-(piperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

EM (IEN) m/z: 305 (M+H)+.

Ácido carboxílico 42: ácido 2-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

EM (IEN) m/z: 335 (M+H)+.

Ácido carboxílico 43: ácido 2-((2-metoxietil)(metil)amino)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

EM (IEN) m/z: 309 (M+H)+.

Ácido carboxílico 44: ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

EM (IEN) m/z: 320 (M+H)+.

Ácido carboxílico 45: ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

5 EM (IEN) m/z: 321 (M+H)+.

Ácido carboxílico 46: ácido 2-(4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

10 Una mezcla de 2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de 2,2,2-trifluoroetilo (200 mg, 0,59 mmol, etapa 1 del ácido carboxílico 9), ácido 4-fluorofenilborónico (166 mg, 1,19 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (137 mg, 0,12 mmol) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml) en DME (12 ml) se calienta a reflujo con agitación durante 16 horas. Después de enfriarse a ta, la mezcla se filtra a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentra al vacío. El residuo se vierte en agua, la mezcla se acidifica mediante ácido clorhídrico 2 M y se extrae con EtOAc. La capa orgánica separada se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El sólido residual se lava con hexano para dar 146 mg (78 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 13,09 (1H, s a), 8,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66-7,58 (2H, m), 7,31-7,23 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,08 (2H, c, J = 8,8 Hz), EM (IEN) m/z: 316 (M+H)+.

20 Ácido carboxílico 47: ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxílico

<Etapa 1>: Una mezcla de 6-cloro-4-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina y 3-cloro-4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina (2:1)

25 A una solución en agitación de 2,2,2-trifluoroetanol (2,03 g, 20,2 mmol), DMF (20 ml) y THF (10 ml) se le añade hidruro sódico al 60 % (0,78 g, 20,2 mmol) a 0 °C cuidadosamente. Después de agitar a ta durante 1 hora, esta solución se añade a una solución de 3,6-dicloro-4-metilpiridazina (3,00 g, 18,4 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C lentamente. La mezcla resultante se agita a ta durante 1 hora. La mezcla se vierte en hielo-agua y la capa acuosa se extrae con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lava con agua (200 mlx2) y se seca sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente orgánico, el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (9:1) para dar 3,40 g de una mezcla del compuesto del título (81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 227 (M+H)+.

<Etapa 2>: 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxilato de etilo y 4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxilato de etilo

35 Una mezcla de 6-cloro-4-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina y 3-cloro-4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazina (3,40 g, 15,0 mmol, etapa 1), acetato de paladio (II) (0,34 g, 1,50 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (1,24 g, 3,00 mmol), trietilamina (6,27 ml, 45,0 mmol), DMF (40 ml) y EtOH (20 ml) se agita a 80 °C en atmósfera de monóxido de carbono (1 atm) durante 20 horas. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluye con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lava con agua (200 mlx2), y la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico. Después de la retirada del disolvente orgánico, el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (8:1-5:1) para dar 2,15 g de 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxilato de etilo (54 % de rendimiento, producto más polar) en forma de un sólido de color blanquecino y 0,63 g de 4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxilato de etilo (16 % de rendimiento, producto menos polar) en forma de un aceite de color amarillo claro.

5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxilato de etilo (más polar)

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 7,99 (1H, d, J = 1,5 Hz), 5,02 (2H, c, J = 8,1 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,36 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,3 Hz), EM (IEN) m/z: 265 (M+H)+.

4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxilato de etilo (menos polar)

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 7,00 (1H, s), 4,99 (2H, c, J = 8,1 Hz), 4,49 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,58 (3H, s), 1,46 (3H, t, J = 7,3 Hz), EM (IEN) m/z: 265 (M+H)+.

<Etapa 3>: ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxílico

60 El compuesto del título se prepara con un rendimiento de >99 % (1,17 g, un sólido de color pardo) a partir de 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxilato de etilo (1,32 g, 5,00 mmol, etapa 2) de una manera similar a la etapa 3 del ácido carboxílico 9.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 7,98 (1H, s), 5,19 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,23 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 237 (M+H)+.

65 El ácido carboxílico 48 se prepara de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ácido carboxílico 47, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

Ácido carboxílico 48: ácido 5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxílico

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,09 (1H, s), 6,76 (1H, tt, J = 51,9, 5,1 Hz), 5,14 (2H, t, 13,2 Hz), 2,29 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 267 (M-H)⁻.

Ácido carboxílico 49: ácido 4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico<Etapa 1>: 2-cloro-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina

10 A una mezcla de 6-cloro-4-metilpiridin-3-ol (2,00 g, 13,9 mmol) y carbonato de cesio (6,81 g, 20,9 mmol) en DMF (40 ml) se le añade gota a gota trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (3,56 g, 15,3 mmol) a 0 °C. Después de agitar a ta durante 1 hora, la mezcla se vierte en agua (300 ml). La capa acuosa se extrae con EtOAc (300 ml). La capa orgánica separada se lava con agua (200 ml), se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/EtOAc (9:1) para dar 3,00 g (95 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 7,90 (1H, s), 7,17 (1H, s), 4,43 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,28 (3H, s), EM (IEN) m/z: 226 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinato de etilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 90 % (3,14 g, un sólido de color blanco) a partir de 2-cloro-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (3,00 g, 13,3 mmol, etapa 1) de una manera similar a la etapa 2 del ácido carboxílico 47.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,24 (1H, s), 8,00 (1H, s), 4,57-4,42 (4H, m), 2,35 (3H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,6 Hz), EM (IEN) m/z: 264 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: Ácido 4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico

30 Se prepara el compuesto del título con un rendimiento del 92 % (2,72 g, un sólido de color blanco) a partir de 4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinato de etilo (3,30 g, 12,5 mmol, etapa 2) de una manera similar a la etapa 3 del ácido carboxílico 9.

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 8,12 (1H, s), 8,09 (1H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,39 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 236 (M+H)⁺, 234 (M-H)⁻.

Los ácidos carboxílicos 50 a 53 se preparan de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ácido carboxílico 49, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

Ácido carboxílico 50: ácido 5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpicolínico

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,41 (1H, s), 7,93 (1H, s), 6,45 (1H, tt, J = 54,2, 3,3 Hz), 4,58 (2H, td, J = 14,7, 2,9 Hz), 2,25 (3H, s), EM (IEN) m/z: 218 (M+H)⁺.

Ácido carboxílico 51: ácido 4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolínico

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,43 (1H, s), 8,04 (1H, s), 4,50 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,0-2,8 (2H, m), 2,28 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 250 (M+H)⁺.

Ácido carboxílico 52: ácido 5-((4-fluorobencil)oxi)-4-metilpicolínico

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,42 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,59-7,51 (2H, m), 7,28-7,21 (2H, m), 5,35 (2H, s), 2,26 (3H, s), EM (IEN) m/z: 262 (M+H)⁺.

Ácido carboxílico 53: ácido 5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpicolínico

55 RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) delta 8,40 (1H, s), 7,93 (1H, s), 4,56 (2H, t, J = 12,5 Hz), 2,26 (3H, s), 1,78 (3H, t, J = 19,1 Hz), EM (IEN) m/z: 232 (M+H)⁺.

Ácido carboxílico 54: ácido 6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxílico

60 <Etapa 1>: 6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo

65 Una mezcla de 5-cloro-6-metilpirazin-2-carboxilato de metilo (3,00 g, 16,1 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (32,2 g, 322 mmol) y carbonato potásico (3,33 g, 24,1 mmol) en DMF (30 ml) se agita a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a ta, la mezcla se elimina por filtración y el filtrado se diluye con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lava con agua (100 mlx3) y se seca sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentra al vacío. El residuo

se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo EtOAc para dar 3,91 g (97 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 251 (M+H)+.

<Etapa 2>: Ácido 6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 66 % (2,44 g, un sólido de color blanco) a partir de 6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo (3,91 g, 15,6 mmol, etapa 1) de una manera similar a la etapa 3 del ácido carboxílico 9. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 13,36 (1H, s a), 8,67 (1H, s), 5,11 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,48 (3H, s), EM (IEN) m/z: 235 (M-H)-.

Ácido carboxílico 55: ácido 5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotínico

Una mezcla de 6-fluoro-5-metilnicotinato de metilo (2,00 g, 11,8 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanamina (9,37 g, 95 mmol) en N-metilpirrolidona (24 ml) se agita a 220 °C durante 2,5 horas con irradiación por microondas. La mezcla se diluye con MeOH (30 ml) y se añade solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (15 ml) a la mezcla. Después de agitar a 50 °C durante 1 hora, la mezcla se acidifica mediante ácido clorhídrico 2 M y se extrae con EtOAc/hexano (100 mlx3). La capa orgánica combinada se lava con agua (100 ml) y se seca sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentra al vacío. El residuo se cristaliza en diisopropil éter para dar 884 mg (32%) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,49 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,17 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,35-4,21 (2H, m), 2,14 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 233 (M-H)-.

Ácido carboxílico 56: ácido 5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)nicotínico

A una mezcla de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etanol (1,64 g, 11,4 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (1,38 g, 12,3 mmol) en DMF (30 ml) se le añade 6-fluoro-5-metilnicotinato (1,60 g, 9,46 mmol) a 0 °C y la mezcla se agita a ta durante 1 hora. Después, se añaden MeOH (30 ml) y solución acuosa 0,7 M de hidróxido sódico (45 ml) a la mezcla. Después de agitar a ta durante 1 hora, se evapora el MeOH al vacío. La fase acuosa restante se acidifica mediante ácido clorhídrico 2 M y el precipitado formado se recoge por filtración para dar 1,95 g (74%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₃) delta 12,98 (1H, s a), 8,55 (1H, s), 8,01 (1H, s), 4,52-4,49 (2H, m), 4,16 (2H, c, J = 9,5 Hz), 3,98-3,95 (2H, m), 2,19 (3H, s), EM (IEN) m/z: 280 (M+H)+.

Los ácidos carboxílicos 57 a 60 se preparan de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ácido carboxílico 56, usando los materiales de partida y reactivos apropiados.

Ácido carboxílico 57: ácido 6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilnicotínico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,56 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,64 (2H, t, J = 13,2 Hz), 2,22 (3H, s), 1,75 (3H, t, J = 19,1 Hz) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 230 (M-H)-.

Ácido carboxílico 58: ácido 6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilnicotínico

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆) delta 8,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,45 (2H, dd, J = 8,0, 5,1 Hz), 7,06 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,43 (2H, s), 2,24 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 260 (M-H)-.

Ácido carboxílico 59: ácido 4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolínico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,43 (1H, s), 7,92 (1H, s), 6,71 (1H, tt, J = 51,6, 5,5 Hz), 4,86 (2H, t, J = 13,0 Hz), 2,24 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 268 (M+H)+.

Ácido carboxílico 60: ácido 5-metil-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)nicotínico

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 13,03 (1H, s a), 8,55 (1H, s), 8,04 (1H, s), 4,65-4,57 (2H, m), 4,47-4,42 (2H, m), 2,19 (3H, s), EM (IEN) m/z: 266 (M+H)+.

Ácido carboxílico 61: ácido 5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)nicotínico

<Etapa 1>: 3-metilpiridin-2,5-dicarboxilato de dietilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento del 72 % (2,05 g, un aceite de color amarillo) a partir de 2,5-dibromo-3-metilpiridina (3,00 g, 12,0 mmol) de una manera similar a la etapa 2 del ácido carboxílico 47.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 9,10 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,21 (1H, s), 4,52-4,39 (4H, m), 2,62 (3H, s), 1,48-1,40 (6H, m), EM (IEN) m/z: 238 (M+H)+.

<Etapa 2>: 6-(hidroximetil)-5-metilnicotinato de etilo

A una mezcla de 3-metilpiridin-2,5-dicarboxilato de dietilo (2,05 g, 8,63 mmol, etapa 1) y cloruro de calcio (3,83 g, 34,5 mmol) en THF-EtOH (1:1,50 ml) se le añade borohidruro sódico en porciones (816 mg, 21,6 mmol) a 0 °C. Después de agitar a ta durante 18 horas, la reacción se interrumpe cuidadosamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml) y la capa acuosa se extrae con DCM (300 ml). La capa orgánica separada se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano / EtOAc (1:1) para dar 1,25 g (74 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) delta 9,02 (1H, s), 8,08 (1H, s), 4,74 (2H, s), 4,42 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,28 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,3 Hz), EM (IEN) m/z: 196 (M+H)+.

<Etapa 3>: clorhidrato de 6-(clorometil)-5-metilnicotinato de etilo

A una solución de 6-(hidroximetil)-5-metilnicotinato de etilo (1,25 g, 6,40 mmol, etapa 2) en DCM (25 ml) se le añade cloruro de tionilo (0,93 ml, 12,8 mmol) a 0 °C. Después de agitar a ta durante 1 hora, el disolvente se elimina al vacío para dar 1,37 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) m/z: 214 (M+H)+.

<Etapa 4>: ácido 5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)nicotínico

A una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol (3,84 g, 38,4 mmol) y carbonato de cesio (8,33 g, 25,6 mmol) en DMF (20 ml) se le añade clorhidrato de 6-(clorometil)-5-metilnicotinato de etilo (1,37 g, 6,39 mmol, etapa 3). Después de agitar a 40 °C durante 20 horas, se añade a la mezcla solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (20 ml), agua (20 ml), THF (20 ml) y EtOH (20 ml). Después de agitar a 60 °C durante 3 horas, la mezcla se acidifica mediante ácido clorhídrico 2 M (el pH está en torno a 4). El disolvente orgánico se retira por evaporación y la capa acuosa residual se extrae con EtOAc/hexano. La capa orgánica separada se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra al vacío. El residuo se cristaliza en hexano para dar 1,06 g (66 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,85 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,11 (1H, s), 4,84 (2H, s), 4,22-4,12 (2H, m), 2,40 (3H, s) (no se observa una señal debida a COOH), EM (IEN) m/z: 248 (M-H)+.

Ácido carboxílico 62: ácido 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-metilnicotínico

Una mezcla de 6-fluoro-5-metilnicotinato de metilo (2,00 g, 11,8 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (4,66 g, 29,6 mmol) y carbonato de cesio (13,5 g, 41,4 mmol) en DMF se agita a 120 °C durante 16 horas. Después de enfriarse a ta, se añade solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml) y MeOH (50 ml) a la mezcla resultante. Después de agitar a 60 °C durante 3 horas, la mezcla se acidifica mediante ácido clorhídrico 2 M (el pH está en torno a 4) y el MeOH se elimina al vacío. El precipitado de color blanco formado se recoge por filtración para dar 1,17 g (39 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 8,60 (1H, s), 7,95 (1H, s), 3,60-3,20 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,19-2,02 (4H, m), EM (IEN) m/z: 257 (M+H)+.

Parte de síntesis de ejemplosEjemplo 5:5-metil-N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida

A una mezcla de N-(4-(aminometil)piridin-2-il)propionamida (20 mg, 0,11 mmol, amina 2), ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (29 mg, 0,12 mmol, ácido carboxílico 1) y N,N-diisopropiletilamina (0,078 ml, 0,45 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añade una solución de HBTU (51 mg, 0,13 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, la mezcla se diluye con EtOAc (6 ml), se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. La capa orgánica se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH eluyendo con EtOAc y después mediante LC-MS preparativa para dar 3,6 mg del compuesto del título.

Los ejemplos, salvo por las rutas alternativas descritas a continuación, se preparan de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5, usando la amina y el ácido carboxílico apropiados (véase la Tabla 1). Los reactivos son materiales disponibles en el mercado o se obtienen por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por lo demás indicados en la parte de síntesis de intermedios.

A continuación se describen los procedimientos para la ruta alternativa.

Ejemplo 1:N-((2-acetamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida<Etapa 1>: N-((2-aminopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida

A una solución en agitación de ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (300 mg, 1,36 mmol), 4-(aminometil)piridin-2-amina (167 mg, 1,36 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,95 ml, 5,43 mmol) en DMF (6 ml) se le añade HBTU (772 mg, 2,04 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 60 °C durante 2 horas, la mezcla se diluye con EtOAc (50 ml), se lava con agua (50 ml x 2) y se seca sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM / MeOH (50:1~10:1) para dar 330 mg (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) delta 9,11 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 8,8 y 2,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,34 (1H, s), 5,87 (2H, s), 5,08 (2H, c, J = 8,8 Hz), 4,35 (1H, s), 4,33 (1H, s), EM (IEN) m/z: 327 (M+H)+.

<Etapa 2>:

N-((2-acetamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida

A una solución en agitación de N-((2-aminopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (25 mg, 0,077 mmol, etapa 1) y piridina (0,037 ml, 0,46 mmol) en DMA (1 ml) se le añade cloruro de acetilo (0,016 ml, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se diluye con EtOAc (3 ml), se lava con agua (3 ml), y se seca sobre sulfato sódico. La capa orgánica se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH eluyendo con EtOAc y después mediante LC-MS preparativa para dar 6,9 mg del compuesto del título.

Los ejemplos 2, 3, 4 y 9 se preparan de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 usando los cloruros de ácido apropiados.

Ejemplo 72:

N-(4-(1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)

Una mezcla de 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno (19 mg, 0,092 mmol) y clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual) (15 mg, 0,062 mmol, amina 12) y N,N-diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,12 mmol) en DMA se agita a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a ta, la mezcla se diluye con EtOAc (3 ml), se lava con agua (3 ml), se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se diluye con MeOH (4 ml) y se aplica sobre un cartucho de intercambio catiónico fuerte (BondElute (marca registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.) y la matriz de fase sólida se enjuaga con MeOH (5 ml). La mezcla en bruto se eluye con amoniaco 1 M en MeOH (5 ml) y se concentra. Esta se purifica mediante LC-MS preparativa para dar 15,4 mg (61 % de rendimiento) del compuesto del título.

EM (IEN) m/z: 411 (M+H)+.

Los ejemplos 164, 165 y 166 se preparan de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 72. El ejemplo 164 se prepara a partir de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual) (Amina 12). El ejemplo 165 se prepara a partir de 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno y clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual) (Amina 12). El ejemplo 166 se prepara a partir de 1-isocianato-4-(trifluorometoxi)benceno y clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)-6-metilpiridin-2-il)acetamida (enantiómero individual) (Amina 8).

Ejemplo 180:

N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoguinolin-2(1H)-carboxamida (enantiómero individual)

Una mezcla de clorhidrato de N-(4-(1-aminoetil)piridin-2-il)isobutiramida (20 mg, 0,082 mmol, amina 12), cloroformiato de 4-nitrofenilo (18 mg, 0,090 mmol) y trietilamina (0,034 ml, 0,25 mmol) en DCM (1 ml) se agita a ta durante 1 hora. Después, se añaden clorhidrato de 6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoguinolina (20 mg, 0,082 mmol) y DBU (25 mg, 0,16 mmol). Después de agitar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc (3 ml), se lava con agua (3 ml), se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se diluye con MeOH (4 ml) y se aplica sobre un cartucho de intercambio catiónico fuerte (BondElute (marca registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.) y la matriz de fase sólida se enjuaga con MeOH (5 ml). La mezcla en bruto se eluye con amoniaco 1 M en MeOH (5 ml) y se concentra. Esta se purifica mediante LC-MS preparativa para dar 9,4 mg (26 % de rendimiento) del compuesto del título.

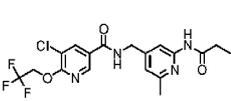
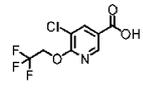
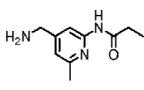
EM (IEN) m/z: 435 (M+H)+.

En la tabla 2 se describen el tiempo de retención y la MS (modo positivo o negativo), observados por LC-MS, de todos los ejemplos. Cada estructura química de la parte amina para la síntesis del ejemplo se describe como una base libre en la tabla 1. La RMN ¹H de los ejemplos 31, 61 y 149 se describen en la tabla 3.

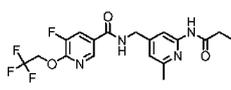
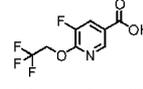
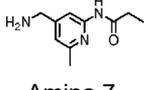
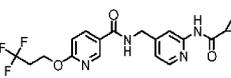
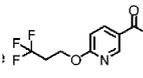
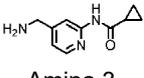
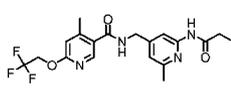
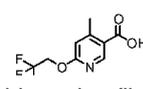
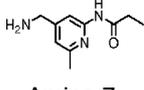
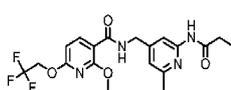
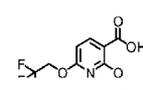
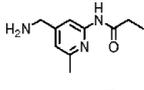
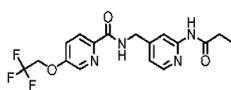
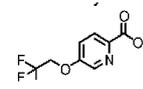
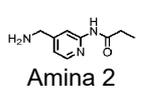
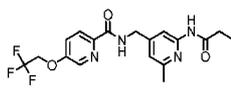
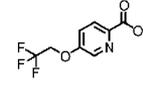
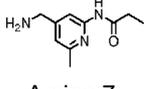
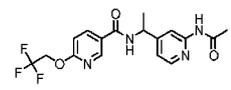
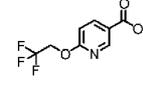
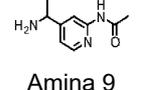
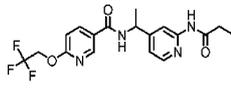
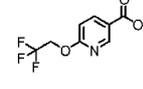
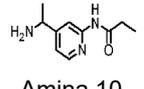
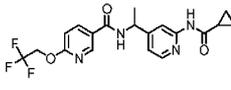
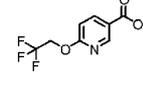
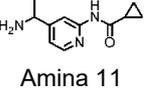
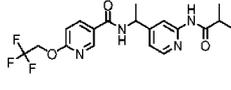
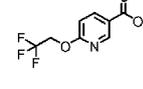
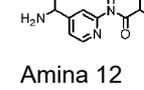
{Tabla 1-1}

Ej	Estructura	Nombre	parte ácido carboxílico	parte amina
1		N-((2-acetamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	ruta alternativa	
2		N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	ruta alternativa	
3		N-((2-ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	ruta alternativa	
4		N-((2-benzamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	ruta alternativa	
5		5-metil-N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	 Ácido carboxílico 1	 Amina 2
6		5-cloro-N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	 Ácido carboxílico 1	 Amina 2
7		N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida	 Ácido carboxílico 1	 Amina 2
8		N-((2-isobutiramidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	 Ácido carboxílico 1	 Amina 5
9		N-((2-ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	ruta alternativa	
10		N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida	 Ácido carboxílico 1	 Amina 2
11		2-metoxi-N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	 Ácido carboxílico 9	 Amina 2
12		N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	 Ácido carboxílico 1	 Amina 7
13		5-metil-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	 Ácido carboxílico 1	 Amina 7

(continuación)

Ej	Estructura	Nombre	parte ácido carboxílico	parte amina
14		5-cloro-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida		 Amina 7

{Tabla 1-2}

15		5-fluoro-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	 Ácido carboxílico 19	 Amina 7
16		N-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)metil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida		 Amina 3
17		4-metil-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	 Ácido carboxílico 2	 Amina 7
18		2-metoxi-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida	 Ácido carboxílico 9	 Amina 7
19		N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida		 Amina 2
20		N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida		 Amina 7
21		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		 Amina 9
22		N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		 Amina 10
23		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		 Amina 11
24		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		 Amina 12

(continuación)

25		N-(1-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 1 Amina 9
26		5-metil-N-(1-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 1 Amina 10
27		N-(1-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 1 Amina 11
28		N-(1-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 1 Amina 12
29		N-(1-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		Amina 8

{Tabla 1-3}

30		N-(1-(2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		Amina 13
31		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		Amina 14
32		N-(1-(2-isobutiramido-6-metil pirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Amina 15
33		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 1 Amina 15
34		N-(1-(2-acetamido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Amina 16
35		N-(1-(6-metil-2-propionamidopirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Amina 17
36		N-(1-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Amina 18

(continuación)

37		N-(1-(2-acetamido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
38		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpirimidin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
39		5-metil-N-(1-(6-metil-2-propionamidopirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
40		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
41		N-(1-(2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
42		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
43		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
44		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida (enantiómero individual)		

{Tabla 1-4}

45		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
46		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
47		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

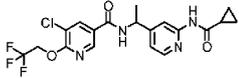
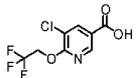
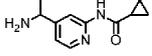
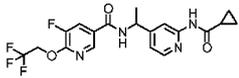
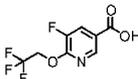
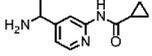
(continuación)

48		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
49		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
50		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
51		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
52		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
53		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzamida (enantiómero individual)		
54		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilnicotinamida (enantiómero individual)		
55		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
56		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
57		6-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida (enantiómero individual)		
58		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
59		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

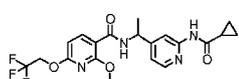
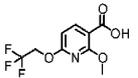
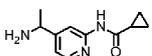
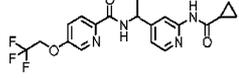
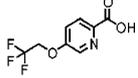
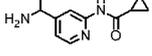
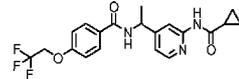
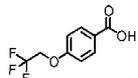
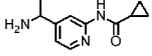
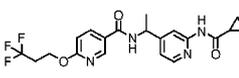
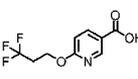
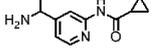
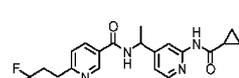
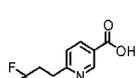
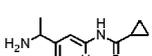
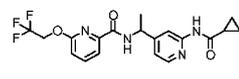
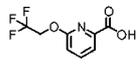
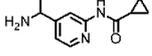
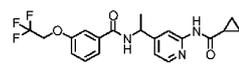
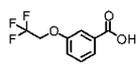
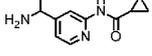
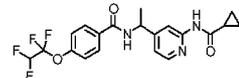
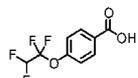
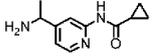
{Tabla 1-5}

60		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
61		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
62		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
63		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
64		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
65		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
66		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida (enantiómero individual)		
67		N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamido)etil)piridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)		
68		N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)etil)piridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)		
69		N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)acetamido)etil)piridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)		
70		N-(4-(1-(2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetamido)etil)piridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)		
71		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
72		N-(4-(1-(3-(4-(trifluorometioxi)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)	ruta alternativa	

(continuación)

73		5-cloro-N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		 <p>Amina 11</p>
74		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)	 <p>Ácido carboxílico 19</p>	 <p>Amina 11</p>

{Tabla 1-6}

75		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)	 <p>Ácido carboxílico 9</p>	 <p>Amina 11</p>
76		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		 <p>Amina 11</p>
77		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		 <p>Amina 11</p>
78		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		 <p>Amina 11</p>
79		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida (enantiómero individual)	 <p>Ácido carboxílico 20</p>	 <p>Amina 11</p>
80		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		 <p>Amina 11</p>
81		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		 <p>Amina 11</p>
82		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		 <p>Amina 11</p>

(continuación)

83		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
84		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
85		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
86		N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamido)etil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (enantiómero individual)		
87		N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)acetamido)etil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida (enantiómero individual)		
88		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)quinolin-6-carboxamida (enantiómero individual)		
89		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxamida (enantiómero individual)		

{Tabla 1-7}

90		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida (enantiómero individual)		
91		N-(1-(2-(acetamido-6-metil piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
92		N-(1-(2-(acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		

(continuación)

93		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
94		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
95		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)acetamida (enantiómero individual)		
96		N-(1-(6-metil-2-propionamidopirimidin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
97		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
98		N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
99		5-cloro-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
100		5-fluoro-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
101		6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil) nicotinamida (enantiómero individual)		
102		2-metoxi-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

(continuación)

103		N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		 Amina 10
104		N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		 Amina 10

{Tabla 1-8}

105		N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 20	 Amina 10
106		4-(perfluoroetoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)benzamida (enantiómero individual)		 Amina 10
107		N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		 Amina 10
108		N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		 Amina 10
109		5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 4	 Amina 10
110		6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil) nicotinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 27	 Amina 10
111		N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		 Amina 10
112		4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)benzamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 22	 Amina 10

(continuación)

113		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
114		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)benzamida (enantiómero individual)		
115		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)benzamida (enantiómero individual)		
116		N-(1-(2-(3-metilbutanamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
117		2-fluoro-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
118		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
119		N-(1-(2-acetamido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

{Tabla 1-9}

120		2-metoxi-N-(1-(6-metil-2-propionamidopirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
121		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpirimidin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
122		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

(continuación)

123		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
124		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
125		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
126		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)propanamida (enantiómero individual)		
127		6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
128		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
129		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
130		N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
131		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
132		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
133		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		

(continuación)

134		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
-----	--	--	--	--

{Tabla 1-10}

135		N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
136		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
137		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
138		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
139		N-(1-(2-isobutiramidopirimidin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
140		N-(1-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
141		N-(1-(2-acrilamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
142		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida (enantiómero individual)		
143		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
144		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida (enantiómero individual)		

(continuación)

145		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida (enantiómero individual)		 Amina 8
146		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Amina 8
147		N-(1-(2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		 Amina 13
148		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		 Amina 19
149		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		 Amina 14

{Tabla 1-11}

150		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		 Amina 12
151		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		 Amina 8
152		5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)picolinamida (enantiómero individual)		 Amina 10
153		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		 Amina 11
154		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		 Amina 8

(continuación)

155		N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)			Amina 10
156		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)			Amina 11
157		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)			Amina 8
158		N-(1-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)			Amina 22
159		N-(1-(2-acrilamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)			Amina 23
160		N-(1-(2-(ciclohexanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)			Amina 25
161		N-(1-(2-pivalamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)			Amina 26
162		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)			Amina 9
163		N-(1-(2-butiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)			Amina 24
164		N-(4-(1-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)	ruta alternativa		

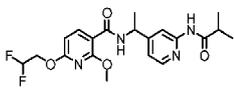
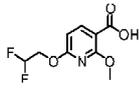
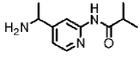
{Tabla 1-12}

165		N-(4-(1-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)isobutiramida (enantiómero individual)	ruta alternativa		
166		N-(6-metil-4-(1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)acetamida (enantiómero individual)	ruta alternativa		
167		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 9		Amina 9

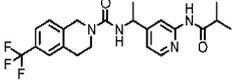
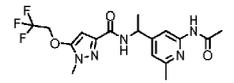
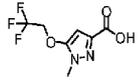
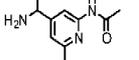
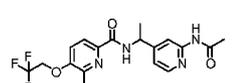
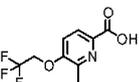
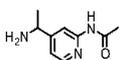
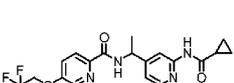
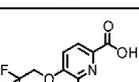
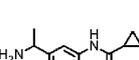
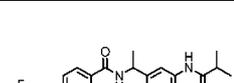
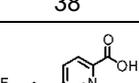
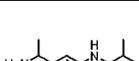
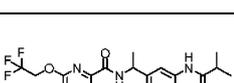
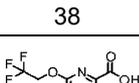
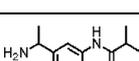
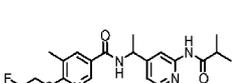
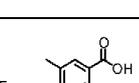
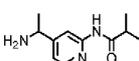
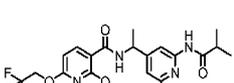
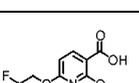
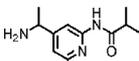
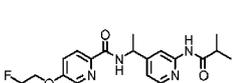
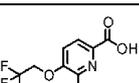
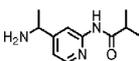
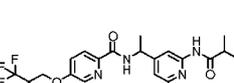
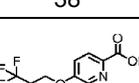
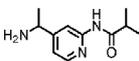
(continuación)

168		N-(1-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
169		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
170		6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)nicotinamida (enantiómero individual)		
171		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
172		6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)nicotinamida (enantiómero individual)		
173		2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometil)benzamida (enantiómero individual)		
174		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
175		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
176		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
177		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxinicotinamida (enantiómero individual)		
178		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxinicotinamida (enantiómero individual)		

(continuación)

179		6-(2,2-difluoroetoxy)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxinicotinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 11	 Amina 12
-----	---	---	---	---

{Tabla 1-13}

180		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida (enantiómero individual)	ruta alternativa	
181		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxy)-1H-pirazol-3-carboxamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 36	 Amina 8
182		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxy)picolinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 38	 Amina 9
183		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxy)picolinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 38	 Amina 11
184		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxy)picolinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 38	 Amina 12
185		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxy)picolinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 38	 Amina 14
186		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxy)nicotinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 1	 Amina 14
187		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxy)nicotinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 9	 Amina 14
188		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxy)picolinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 38	 Amina 14
189		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 38	 Amina 14

(continuación)

190		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
191		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
192		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
193		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida (enantiómero individual)		
194		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

{Tabla 1-14}

195		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
196		6-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxinicotinamida (enantiómero individual)		
197		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
198		6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)nicotinamida (enantiómero individual)		
199		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
200		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		

(continuación)

201		2-fluoro-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
202		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
203		3-cloro-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
204		4-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metilbenzamida (enantiómero individual)		
205		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida (enantiómero individual)		
206		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
207		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
208		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(piperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
209		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(piperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

{Tabla 1-15}

210		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
-----	--	--	--	--

(continuación)

211		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
212		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
213		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
214		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
215		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
216		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
217		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
218		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
219		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

(continuación)

220		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
221		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
222		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

{Tabla 1-16}

223		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
224		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2,2-difluoroetoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
225		2-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
226		2-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
227		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
228		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		

(continuación)

229		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
230		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzamida (enantiómero individual)		
231		2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometil)benzamida (enantiómero individual)		
232		2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
233		2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
234		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-fluorofenoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
235		2-(4-fluorofenoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

{Tabla 1-17}

236		2-(4-fluorofenoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
237		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
238		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		

(continuación)

239		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
240		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metoxipiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
241		N-(1-(2-isobutiramido-6-metoxipiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
242		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)benzamida (enantiómero individual)		
243		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)benzamida (enantiómero individual)		
244		N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
245		N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
246		N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(piperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
247		N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
248		2-(4-fluorofenoxi)-N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

{Tabla 1-18}

249		N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
250		N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
251		2-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
252		N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamida (enantiómero individual)		
253		3-cloro-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
254		3-cloro-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
255		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-cloro-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
256		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
257		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
258		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

(continuación)

259		2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
260		2-(4-fluorofenil)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
261		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
262		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(3-metoxipropoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

{Tabla 1-19}

263		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(3-metoxipropoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
264		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(3-metoxipropoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
265		2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida (enantiómero individual)		
266		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
267		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

(continuación)

268		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
269		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-1-metil-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida (enantiómero individual)		
270		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-1-metil-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida (enantiómero individual)		
271		1-metil-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-1H-pirazol-3-carboxamida (enantiómero individual)		
272		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
273		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
274		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
275		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		

{Tabla 1-20}

276		2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
277		2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		

(continuación)

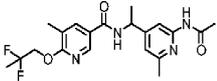
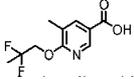
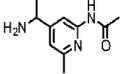
278		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(2-morfolinoetoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
279		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-morfolinoetoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
280		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-morfolinoetoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
281		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
282		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
283		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
284		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
285		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
286		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
287		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		

(continuación)

288		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
-----	--	---	--	--

{Tabla 1-21}

289		N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
290		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
291		4-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
292		5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
293		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		
294		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida (enantiómero individual)		
295		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida (enantiómero individual)		
296		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida (enantiómero individual)		
297		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
298		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		

			Ácido carboxílico 56	Amina 14
299		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)- 6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilnicotinamida (enantiómero individual)	 Ácido carboxílico 57	 Amina 8

(continuación)

300		6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida (enantiómero individual)		
301		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpicolinamida (enantiómero individual)		
302		5-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida (enantiómero individual)		

{Tabla 1-22}

303		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
304		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
305		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
306		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(trifluorometoxi)benzamida (enantiómero individual)		
307		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-carboxamida (enantiómero individual)		
308		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)nicotinamida (enantiómero individual)		
309		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida (enantiómero individual)		

(continuación)

310		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 21		Amina 14
311		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 7		Amina 8
312		5-cloro-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 7		Amina 14
313		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 8		Amina 8
314		5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)nicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 8		Amina 14
315		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilnicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 58		Amina 8
316		6-((4-fluorobencil)oxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 58		Amina 14
317		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 59		Amina 8

{Tabla 1-23}

318		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 59		Amina 14
319		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-metilnicotinamida (enantiómero individual)		Ácido carboxílico 62		Amina 8

(continuación)

320		6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida (enantiómero individual)		
321		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
322		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
323		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida (enantiómero individual)		
324		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilnicotinamida (enantiómero individual)		
325		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
326		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida (enantiómero individual)		
327		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilnicotinamida (enantiómero individual)		
328		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida (enantiómero individual)		
329		6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida (enantiómero individual)		
330		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida (enantiómero individual)		

(continuación)

331		6-((4-fluorobencil)oxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida (enantiómero individual)		
332		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		

{Tabla 1-24}

333		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpicolinamida (enantiómero individual)		
334		5-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida (enantiómero individual)		
335		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
336		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
337		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
338		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-2-(4-fluorofenoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
339		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida (enantiómero individual)		
340		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)		

(continuación)

341		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)	Ácido carboxílico 48	Amina 8
342		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)	Ácido carboxílico 48	Amina 12
343		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida (enantiómero individual)	Ácido carboxílico 48	Amina 14
344		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-((4-fluorobencil)oxi)-4-metilpicolinamida (enantiómero individual)	Ácido carboxílico 52	Amina 9
345		5-((4-fluorobencil)oxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida (enantiómero individual)	Ácido carboxílico 52	Amina 12
346		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpicolinamida (enantiómero individual)	Ácido carboxílico 53	Amina 9

{Tabla 1-25}

347		N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpicolinamida (enantiómero individual)	Ácido carboxílico 53	Amina 8
348		5-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida (enantiómero individual)	Ácido carboxílico 53	Amina 12
349		5-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida (enantiómero individual)	Ácido carboxílico 53	Amina 14
350		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)nicotinamida (enantiómero individual)	Ácido carboxílico 60	Amina 9

(continuación)

351		N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
352		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)nicotinamida (enantiómero individual)		
353		N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (enantiómero individual)		
354		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbenzamida (enantiómero individual)		
355		4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-3-metilbenzamida (enantiómero individual)		
356		4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metilbenzamida (enantiómero individual)		
357		N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)benzamida (enantiómero individual)		
358		3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)benzamida (enantiómero individual)		
359		3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metil piridin-4-il)etil)benzamida (enantiómero individual)		

{Tabla 2-1}

Ej	Tr (min)	m/z
1	1,38	367,3
2	1,47	381,3
3	1,51	393,3
4	1,63	429,2
5	1,57	395,2
6	1,60	415,1

ES 2 743 402 T3

(continuación)

Ej	Tr (min)	m/z
7	1,47	380,2
8	1,55	395,2
9	1,59	407,2
10	1,47	395,2
11	1,60	411,2
12	1,53	395,2
13	1,62	409,2
14	1,65	429,1
15	1,58	413,2
16	1,50	407,3
17	1,57	409,3
18	1,66	425,2
19	1,47	381,3
20	1,53	395,2
21	1,43	381,2
22	1,52	395,2
23	1,59	409,1
24	1,62	411,1
25	1,54	395,2
26	1,62	409,3
27	1,65	421,3
28	1,69	423,3
29	1,52	395,3
30	1,62	409,2
31	1,70	423,3
32	1,59	424,3
33	1,70	438,3
34	1,45	396,3
35	1,53	410,4
36	1,55	422,3
37	1,55	410,4
38	1,66	436,4
39	1,63	424,3
40	1,52	395,3
121	1,69	454,2
122	1,73	456,2
123	1,66	425,1
124	1,76	461,2
125	1,65	443,1
126	1,73	424,2
127	1,67	448,1
128	1,70	460,1
129	1,74	462,1
130	1,53	398,2
131	1,57	410,2
132	1,51	398,1
133	1,65	448,1

ES 2 743 402 T3

(continuación)

Ej	Tr (min)	m/z
134	1,53	430,1
135	1,55	430,1
136	1,59	442,1
137	1,63	444,1
138	1,64	410,9
139	1,67	442,1
140	1,66	423,1
141	1,54	395,1
142	1,64	424,0
143	1,71	439,1
144	1,55	410,1
145	1,58	410,1
146	1,62	425,1
147	1,60	412,1
148	1,64	424,1
149	1,68	426,1
150	1,71	424,0
151	1,61	410,1
152	1,69	447,0
153	1,72	459,1
154	1,66	447,0
155	1,58	429,0
156	1,61	441,0
157	1,55	429,0
158	1,67	423,1
159	1,55	395,1
160	1,81	451,1
241	1,75	441,1
242	1,61	423,5
243	1,67	438,1
244	1,70	471,1
245	1,69	491,0
246	1,91	524,1
247	1,63	526,1
248	1,86	551,1
249	1,71	515,1
250	1,78	539,1
251	1,72	521,1
252	1,82	493,0
253	1,78	430,0
254	1,85	444,0
255	1,68	416,0
256	1,61	412,0
257	1,57	508,9
258	1,58	510,0
259	1,64	524,1
260	1,84	519,1
261	1,69	491,1

ES 2 743 402 T3

(continuación)

Ej	Tr (min)	m/z
262	1,82	498,3
263	1,88	513,2
264	1,71	485,1
265	1,66	456,1
266	1,67	458,1
267	1,60	536,3
268	1,65	550,4
269	1,54	448,4
270	1,70	476,4
271	1,56	448,3
272	1,63	412,1
273	1,74	426,1
274	1,80	440,1
275	1,66	398,1
276	1,75	412,1
277	1,83	426,1
278	1,70	540,2
279	1,76	554,3
280	1,59	526,2

{Tabla 2-2}

41	1,60	409,3
42	1,63	421,3
43	1,68	423,3
44	1,41	393,3
45	1,64	429,3
46	1,51	409,3
47	1,61	409,3
48	1,66	425,3
49	1,57	380,3
50	1,51	394,3
51	1,55	412,3
52	1,61	428,2
53	1,51	390,3
54	1,50	391,3
55	1,61	441,3
56	1,76	441,1
57	1,60	407,1
58	1,61	425,1
59	1,74	461,0
60	1,70	457,1
61	1,63	411,1
62	1,68	396,0
63	1,64	428,0
64	1,61	410,0
65	1,72	411,1
66	1,52	409,1

ES 2 743 402 T3

(continuación)

67	1,62	394,1
68	1,66	410,1
69	1,68	410,1
70	1,69	410,1
71	1,81	446,0
72	1,69	411,1
73	1,71	443,0
74	1,64	427,0
75	1,74	439,1
76	1,60	409,1
77	1,59	408,1
78	1,58	423,1
79	1,49	407,1
80	1,69	409,1
161	1,74	425,1
162	1,47	383,1
163	1,63	411,1
164	1,66	395,2
165	1,66	395,2
166	1,59	397,1
167	1,61	413,1
168	1,81	453,1
169	1,48	392,2
170	1,50	393,2
171	1,54	405,1
172	1,58	407,1
173	1,72	396,1
174	1,78	455,1
175	1,75	453,0
176	1,68	441,0
177	1,57	409,1
178	1,63	421,1
179	1,67	423,1
180	1,69	435,1
181	1,40	400,1
182	1,54	397,1
183	1,67	423,1
184	1,71	424,7
185	1,78	425,1
186	1,76	439,1
187	1,82	455,1
188	1,78	439,1
189	1,81	475,1
190	1,69	457,1
191	1,66	439,1
192	1,75	453,2
193	1,57	423,1
194	1,79	475,1

ES 2 743 402 T3

(continuación)

195	1,75	471,1
196	1,72	437,2
197	1,84	469,2
198	1,62	421,1
199	1,79	476,1
200	1,65	424,1
281	1,60	400,1
282	1,55	412,2
283	1,66	426,2
284	1,72	440,2
285	1,62	424,1
286	1,57	411,2
287	1,67	425,1
288	1,73	439,2
289	1,63	423,1
290	1,50	397,0
291	1,59	411,1
292	1,58	412,1
293	1,49	398,2
294	1,59	412,1
295	1,76	440,2
296	1,36	410,1
297	1,54	455,2
298	1,69	483,2
299	1,53	407,2
300	1,69	435,2
301	1,46	393,1
302	1,63	421,1
303	1,59	425,1
304	1,75	453,1
305	1,62	396,1
306	1,78	423,8
307	1,64	447,1
308	1,39	425,1
309	1,47	409,1
310	1,63	437,1
311	1,61	444,7
312	1,76	473,1
313	1,58	427,1
314	1,73	455,1
315	1,68	437,0
316	1,83	465,1
317	1,57	443,0
318	1,73	471,0
319	1,51	432,1
320	1,67	460,2

ES 2 743 402 T3

{Tabla 2-3}

81	1,62	408,1
82	1,62	426,1
83	1,68	455,1
84	1,72	459,1
85	1,65	394,1
86	1,59	392,1
87	1,65	408,1
88	1,83	471,0
89	1,72	433,0
90	1,63	434,0
91	1,62	395,3
92	1,56	394,3
93	1,66	445,2
94	1,71	430,2
95	1,59	394,3
96	1,54	412,0
97	1,59	426,0
98	1,56	397,0
99	1,68	430,9
100	1,60	415,0
101	1,54	393,0
102	1,70	427,0
103	1,55	396,0
104	1,55	411,0
105	1,45	395,1
106	1,74	432,0
107	1,58	396,0
108	1,58	414,0
109	1,64	443,0
110	1,68	446,9
111	1,61	382,0
112	1,55	392,0
113	1,74	423,0
114	1,60	421,9
115	1,54	410,0
116	1,69	425,0
117	1,66	426,1
118	1,61	410,2
119	1,59	428,2
120	1,67	442,2
201	1,71	442,1
202	1,75	438,1
203	1,75	458,1
204	1,65	420,2
205	1,68	438,1
206	1,72	410,2
207	1,85	459,3
208	1,87	480,1

ES 2 743 402 T3

(continuación)

209	1,97	494,1
210	1,58	482,1
211	1,68	496,1
212	1,75	510,1
213	1,69	510,1
214	1,80	523,4
215	1,86	538,1
216	1,64	484,1
217	1,74	498,2
218	1,74	495,0
219	1,83	509,1
220	1,89	523,1
221	1,66	471,1
222	1,77	485,1
223	1,83	499,1
224	1,67	477,0
225	1,77	491,0
226	1,83	505,1
227	1,49	426,1
228	1,59	440,1
229	1,65	454,1
230	1,60	382,1
231	1,78	410,1
232	1,71	426,0
233	1,78	440,1
234	1,81	507,0
235	1,91	520,3
236	1,96	535,1
237	1,58	426,1
238	1,68	440,1
239	1,74	454,1
240	1,71	439,1
321	1,51	429,0
322	1,56	432,9
323	1,52	398,0
324	1,47	393,0
325	1,55	430,9
326	1,45	392,0
327	1,62	423,0
328	1,69	426,0
329	1,63	421,0
330	1,61	420,0
331	1,77	451,0
332	1,67	457,0
333	1,40	379,0
334	1,57	407,0
335	1,53	411,0
336	1,69	439,0

(continuación)

337	1,51	411,0
338	1,73	492,9
339	1,51	429,0
340	1,50	429,9
341	1,55	444,0
342	1,66	458,0
343	1,72	472,0
344	1,65	423,0
345	1,80	451,0
346	1,48	393,2
347	1,54	407,2
348	1,65	421,2
349	1,71	435,2
350	1,54	427,2
351	1,69	455,2
352	1,75	469,2
353	1,61	409,2
354	1,49	392,3
355	1,64	420,3
356	1,70	434,3
357	1,51	412,2
358	1,65	440,2
359	1,71	454,2

{Tabla 3}

Ejemplo	sal	datos
31	libre	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8,30 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,20-8,13 (1H, m), 8,09 (1H, s), 7,79 (1H, s a), 7,34 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 6,91 (1H, s), 5,19 (1H, quintuplete, J = 7,3 Hz), 4,46 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,51 (1H, septuplete, J = 6,6 Hz), 2,42 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,24 (6H, d, J = 7,3 Hz).
61	sal de HCl	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 11,51 (1H, s a), 9,27 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,30 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,86 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,8 Hz), 5,17 (1H, quintuplete, J = 7,3 Hz), 5,01 (2H, c, J = 8,8 Hz), 2,77 (1H, septuplete, J = 6,6 Hz), 1,54 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,02 (6H, d, J = 7,3 Hz) (no se observa señal debida al HCl).
149	libre	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ 8,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,10 (1H, s), 7,82 (1H, s a), 7,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,90 (1H, s), 5,22 (1H, quintuplete, J = 6,6 Hz), 5,01 (2H, c, J = 8,1 Hz), 2,51 (1H, septuplete, J = 6,6 Hz), 2,42 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,24 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ensayos farmacológicos

5

Actividad *in vitro* de canales de sodio activados por voltaje humanos

Las actividades inhibitoras de los compuestos contra los canales de sodio activados por voltaje se determinan mediante una metodología bien conocida en la técnica.

10 La capacidad de los derivados de amida de la fórmula (I) para inhibir los canales Na_{v1.3}, Na_{v1.7} y Na_{v1.5} se mide mediante el ensayo de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia (FRET) y el ensayo de electrofisiología que se describe a continuación.

Ensayo FRET

15

Esta exploración se usa para determinar los efectos de los compuestos sobre los canales Na_{v1.3} humano, Na_{v1.7} humano y Na_{v1.5} humano, utilizando un sistema de estimulación de campo eléctrico (EFS) en formato de placa de 96 pocillos en una plataforma FDSS (Hamamatsu Photonics). El cambio del potencial de membrana se monitoriza con un par de colorantes de FRET, oxonol (DiSBAC2(3)) y cumarina (CC2-DMPE).

Mantenimiento de células:

5 Cada una de las células HEK293 que expresa los canales Nav_{1.3} y de las células HEK293 que expresan los canales Nav_{1.5} humanos se cultivaron en matraces T225, en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 % hasta una confluencia de aproximadamente el 80 %. La composición del medio consiste en medio Eagle modificado por Dulbecco (alto en glucosa), FCS al 10 %, 100 unidades/ml de penicilina, 100 microgramos/ml de estreptomina y 500 microgramos/ml de Geneticin™.

10 Las células CHO que expresan canales Nav_{1.7} humanos se cultivan en matraces T225, en una incubadora humidificada con CO₂ al 5 % hasta una confluencia de aproximadamente el 80 %. La composición del medio consistía en HAM/F12 con Glutamax I, FCS al 10 %, 100 unidades/ml de penicilina y 100 microgramos/ml de higromicina.

Protocolo:

- 15
- Sembrar cada línea celular (1 x 10⁵ células/pocillo) en placas de 96 pocillos recubiertas de poli-D-lisina antes de los experimentos.
 - Incubar a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 24 horas.
 - Lavar cada pocillo con tampón de ensayo (NaCl 140 mM, KCl 4,5 mM, D-glucosa 10 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico (HEPES) 10 mM, pH ajustado a 7,4 con NaOH) dos veces.

20

 - Añadir una 1ª solución de lavado que contiene CC2-DMPE 10 microM y Pluronic F-127 al 0,06 % en tampón de ensayo.
 - Incubar la placa a ta en la oscuridad durante 1 hora.
 - Retirar la 1ª solución de carga y añadir una 2ª solución de carga que contiene DiSBAC2(3) 15 microM, VABSC-1

25

 - 0,555 mM y Pluronic F-127 al 0,004 % en tampón de ensayo.
 - Colocar la placa en la oscuridad a ta durante 25 minutos.
 - Añadir las soluciones de compuesto en la placa de ensayo.
 - Colocar la placa en FDSS y colocar un dispositivo EFS sobre la placa.
 - Medir la respuesta fluorescente inducida por EFS mediante FDSS.

30 Los datos se analizan y se comunican en forma de proporciones normalizadas de intensidades medidas a 440 nm. El proceso de cálculo de estas proporciones se efectúa del modo siguiente:

{Fórm. matem. 1}

35 FIR = Relación de integración de fluorescencia = la integral de la proporción normalizada a la inicial (antes de la EFS)

$$\% \text{ de inhibición (abreviada como Inh.)} = \left\{ 1 - \frac{(\text{FIR de cada pocillo} - \text{FIR media en inh. al } 100 \%) }{(\text{FIR media en inh. al } 0 \% - \text{FIR media en inh. al } 100 \%) } \right\} \times 100$$

40 Este análisis se efectúa usando un programa informático específico para los datos generados por FDSS. Los valores de relación de fluorescencia se representan usando Xlfit™ para determinar un valor de CI₅₀ para cada compuesto.

45 Todos los compuestos de ensayo muestran una CI₅₀ contra Nav_{1.3} y Nav_{1.7} menor de aproximadamente 3 en los ensayos anteriores. Los compuestos preferidos muestran una CI₅₀ contra Nav_{1.3} y/o Nav_{1.7} menor de aproximadamente 1 microM en los ensayos anteriores.

50 Los compuestos con CI₅₀ frente a Nav_{1.3} <1 microM y/o Nav_{1.7} <1 microM son: los ejemplos 3, 12, 13, 14, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 37, 40, 42, 43, 46, 50, 54, 55, 56, 59, 60, 61, 64, 66, 67, 68, 75, 76, 78, 80, 84, 85, 89, 93, 94, 95, 102, 109, 110, 115, 118, 120, 122, 124, 125, 127, 128, 129, 132, 133, 136, 146, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 163, 167, 172, 174, 175, 176, 177, 179, 180, 181, 186, 187, 189, 190, 191, 192, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 226, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 239, 241, 242, 243, 244, 245, 248, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 260, 261, 262, 263, 264, 266, 269, 270, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 282, 283, 284, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 307, 309, 310, 311, 313, 315, 316, 317, 318, 319, 321, 322, 324, 325, 326, 327, 330, 331, 332, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 353, 354, 356 y 359.

55 En referencia a todos los compuestos ensayados, la proporción de actividades contra Na_{v1.5} frente a Na_{v1.3} o Na_{v1.7} es más de tres veces. Por ejemplo, las actividades del ejemplo 12 contra Nav_{1.5}, Nav_{1.3} y Nav_{1.7} son de más de 30 microM, 0,51 microM y 1,0 microM, respectivamente.

60 Ensayo electrofisiológico para Nav

Se usa registro de pinza de parche de célula completa para evaluar la eficacia o la selectividad de los bloqueantes de canales de Na en células HEK293 que expresan Nav_{1.3} (hSCN3A) o células CHO que expresan Nav_{1.7} humano

(hSCN9A). Las células HEK293 que expresan $Na_{v1.3}$ se cultivan en medio de crecimiento que contiene: Suero salino tamponado con fosfato de Dulbecco (DMEM), suero bovino fetal inactivado por calor (FBS) al 10 % (Hyclone Laboratories, Inc), 100 microgramos/ml de penicilina/100U/ml de estreptomycin, 150 microgramos/ml de zeocina, 3 microgramos/ml de geneticina. Las células CHO que expresan $Na_{v1.7}$ se cultivan en medio de crecimiento que contiene:

5 HAM/F-12, FBS inactivado por calor al 9 % (Hyclone Laboratories Inc) y 100 microgramos/ml de penicilina/100 U/ml de estreptomycin, 100 microgramos/ml de higromicina.
Las células que expresan canales de Na se disocian con tripsina-EDTA al 0,05 % y después se siembran en una cubierta de vidrio durante 24 a 48 h.

10 Se estiran pipetas de vidrio hasta un diámetro de la punta de 1 a 2 micrómetros en un estirador de pipetas. Las pipetas se rellenan con la solución intracelular y se inserta un cable de plata clorado a lo largo de su longitud, que después se conecta a la gradilla superior del amplificador de pinza de voltaje (Axon Instruments o HEKA elektronik). La solución de registro extracelular consiste en (en mM): 140 de NaCl, 5 de KCl, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 de HEPES, y 10 de glucosa, pH ajustado a 7,4 con NaOH. La solución interna consiste en (en mM): 120 de CsF, 15 de NaCl, 10 de EGTA, 10 de HEPES, pH ajustado a 7,2 con CsOH; Tras insertar la punta de la pipeta en el baño, se anotó la resistencia de la pipeta (el intervalo aceptable es de entre 1 a 3 megaohm). El potencial de unión entre la pipeta y las soluciones de baño se pone a cero en el amplificador. Después de establecer la configuración de células completas, se deja durante aproximadamente 10 minutos para que se equilibre la solución de la pipeta dentro de la célula antes de comenzar el registro. Las corrientes se filtran a la baja entre 2 a 5 kHz y se muestrean digitalmente a 10 kHz.

20 Se construye la curva de inactivación de estado estacionario usando pulsos de condicionamiento de 2 s (para vehículo) o 60 s (para fármacos) a diferentes potenciales seguidos inmediatamente del pulso de prueba a -10 mV. Los picos de corriente se representan como una fracción de la corriente máxima a los potenciales de condicionamiento en el intervalo de -120 mV a -40 mV para $Na_{v1.3}$ y de -130 mV a -60 mV para $Na_{v1.7}$. Los valores de $V_{1/2}$ o k se estiman a partir de ajustes de Boltzmann. La afinidad de los fármacos a los canales de Na en reposo ($K_{reposito}$ o K_r) se evalúa mediante un pulso de prueba de 30 ms desde un potencial negativo de -120 o -130 mV, donde prácticamente todos los canales están en estado de reposo. El valor de K_r se calcula mediante un modelo de unión 1:1 convencional:

$$K_{reposito} (K_r) = \{[medicamento]_{Imax, fármaco} / (Imax, control - Imax, fármaco)\}$$

30 donde $K_{reposito}$ ($=K_r$) es una constante de disociación para el estado de reposo y $[fármaco]$ es la concentración de compuesto. $Imax, control$ e $Imax, fármaco$ son picos de corriente en ausencia y presencia de compuesto, respectivamente.

35 La afinidad del fármaco por los canales de Na en estado inactivo (K_{inact} o K_i) se estima a partir del cambio de la curva de disponibilidad por el compuesto. La interacción del compuesto con el canal en estado inactivo se evalúa mediante la siguiente ecuación:

{Fórm. matem. 2}

$$40 K_{inact} (K_i) = \{[fármaco] / ((1 + [fármaco] / K_r) * \exp(-\Delta V / k) - 1)\}$$

45 donde K_{inact} ($=K_i$) es una constante de disociación para el estado inactivado, ΔV es el cambio de voltaje inducido por el compuesto de la mitad del voltaje máximo de la curva de Boltzmann y k es el factor de pendiente en presencia de compuesto.

50 Todos los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo. Por ejemplo, las actividades (K_i) del Ejemplo 29 contra $Na_{v1.7}$ son de 0,95 microM.

Ensayo *in vivo* de alodinia estática inducida por lesión de constricción crónica (CCI) en ratas

55 Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 7 semanas de edad de Charles River Japan Inc., y se alojaron de dos en dos por cada jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (encendido de las luces a las 07:00) con acceso a alimento y agua a voluntad. La alodinia estática inducida por CCI se evalúa mediante la prueba de von Frey-Hair (VFH). La cirugía se efectúa de acuerdo con el método de Bennet GJ y Xie YK (Pain 1988, 33: 87-107). Se anestesia a los animales con una inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico. Se expone el nervio ciático común a nivel medio del muslo, se libera del tejido adherente y se atan cuatro ligaduras alrededor usando un filamento de seda 4-0. Se sutura la incisión y se deja a las ratas que se recuperen en sus jaulas con un lecho blando. Se efectúa una operación simulada de la misma manera salvo por la ligadura del nervio ciático. Los animales se colocan individualmente en una cámara de ensayo de plexiglás sobre una rejilla elevada para aclimatarlos durante 1 h antes del día del ensayo. En el día postoperatorio (POD) 14-28, la evaluación se realiza utilizando una serie de VFH calibrados (monofilamentos de Semmes-Winstein) con una fuerza de 0,4, 0,6, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g. El VHF comenzando con la fuerza de 2 g se aplica de un modo ascendente o descendente según un método arriba y abajo de Dixon modificado descrito por Chaplan SR et al. (J Neurosci Methods 1994, 53: 55-63). Cada VHF se presenta sobre la superficie plantar de la pata trasera operada con una presión ascendente continua hasta que se dobló durante aproximadamente 6 segundos. En ausencia de retirada de la pata, se presenta un estímulo más fuerte. En caso de que retire una pata, se selecciona el siguiente estímulo más débil. Después del cambio inicial de positivo a negativo o viceversa, se aplican 4 estimulaciones más.

El patrón de 6 respuestas positivas y negativas se convierte a un umbral de retirada de la pata del 50 % (PWT) usando la siguiente fórmula:

{Fórm. matem. 3}

5

$$50 \% \text{ PWT (g)} = (10^{[Xf + \kappa\delta]}) / 10.000$$

donde Xf es el valor (en unidades logarítmicas) del VHF final usado, κ es el valor tabular para el patrón de respuestas positivas/negativas y δ es la diferencia media entre los estímulos en unidades logarítmicas (en este caso, 0,224).

10

En los casos donde se observan respuestas positivas o negativas continuas hasta el final del espectro de estímulos, se asignan valores de 0,25 y 15 g, respectivamente. Los animales que muestren la alodinia estática (<3 g de 50 % de PWT) mediante la cirugía CCI se seleccionan para su evaluación y se asignan aleatoriamente para que tengan medias de 50 % de PWT prácticamente iguales entre todos los grupos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran de forma sistémica. Se habitúa a las ratas a la cámara durante al menos 20 minutos antes de cada medida. Se mide el 50 % del PWT en el momento adecuado después de la administración del compuesto.

15

Todos los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo.

20

Hiperalgia térmica inducida por Adyuvante Completo de Freund (CFA) en ratas

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 6 semanas de edad de Charles River Japan Inc., y se alojaron de dos en dos por cada jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (encendido de las luces a las 07:00) con acceso a alimento y agua a voluntad. La hiperalgia térmica inducida por CFA se evalúa usando el aparato de prueba plantar (Ugo Basile) como se describe por Hargreaves K et al. (Pain 1988, 32: 77-88). Se coloca a los animales en un aparato que consiste en una caja de ensayo individual en una tabla de vidrio elevada y se deja que se aclimaten durante al menos 10 minutos. Tras la habituación, se coloca bajo la tabla una fuente móvil de calor y se aplica estimulación térmica sobre la superficie plantar de la pata trasera derecha. La latencia para retirar su pata trasera se define como la latencia de retirada de la pata (PWL) en segundos. El punto de corte se establece en 30 segundos para evitar daños en los tejidos. La CFA se prepara a una concentración de 2 a 3 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis* H37 RA en parafina líquida. Después de la desinfección con etanol al 70 %, se inyectó a las ratas por vía intraplantar 100 microlitros de CFA (200-300 microgramos) en la pata trasera derecha. Dos días después de la inyección de CFA, se mide la PWL del mismo modo al mencionado anteriormente. Los animales que mostraron una reducción del PWL (hiperalgia) mediante inyección de CFA se seleccionan para su evaluación y se asignan aleatoriamente para que tengan un PWL medio prácticamente igual entre todos los grupos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran de forma sistémica. Se habitúa a las ratas al aparato durante al menos 10 minutos antes de cada medida. Se mide el PWL en el momento adecuado después de la administración del compuesto.

25

30

35

Todos los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo.

40

Déficit de carga de peso inducido por CFA en ratas

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 7 semanas de edad de Charles River Japan Inc., y se alojaron de dos en dos por cada jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (encendido de las luces a las 07:00) con acceso a alimento y agua a voluntad. El déficit de carga de peso (WB) inducido por CFA se evalúa usando un comprobador de incapacitación™ (Linton Instrumentation). Se habitúa a los animales a una caja de plástico que está equipada con un comprobador de incapacitación el día antes de la inyección de CFA. En el día de la inyección de CFA, se midió 3 veces la distribución de peso de cada pata trasera por cada rata usando un comprobador y la diferencia en la distribución de peso, peso en la pata derecha (inyectada) menos peso en la pata izquierda (no inyectada), se define como el valor del déficit WB en g. La duración de cada medición se ajusta a 3 segundos. La CFA se prepara a una concentración de 2-3 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis* H37 RA en parafina líquida. Después de la desinfección con etanol al 70 %, se inyectó a las ratas por vía intraplantar 100 microlitros de CFA (200-300 microgramos) en la pata trasera derecha. Dos días después de la inyección de CFA, la distribución de peso de cada pata trasera se mide y se calcula el valor de déficit de WB del mismo modo mencionado anteriormente. Los animales que mostraron una reducción del déficit de WB (>30 %) mediante la inyección de CFA se seleccionan para su evaluación y se asignan aleatoriamente para que sean prácticamente iguales entre todos los grupos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran de forma sistémica. La distribución de peso de cada pata trasera se mide en el momento adecuado después de la administración del compuesto y se calcula el déficit de WB como se ha explicado anteriormente.

45

50

55

Todos los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo.

60

Alodinia estática inducida por incisión en la pata en ratas

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 7 semanas de edad de Charles River Japan Inc., y se alojaron de dos en dos por cada jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (encendido de las luces a las 07:00) con acceso a alimento y agua a voluntad. La alodinia estática inducida por incisión en la pata se evalúa mediante la prueba de VFH. La cirugía

65

se efectúa de acuerdo con el procedimiento descrito por Brennan et al. (Pain 1996, 64: 493-501). Inicialmente, se anestesia a los animales con una mezcla de isoflurano/O₂ al 3-4 % en una cámara anestésica y se mantienen con un 2-3 % suministrado a través de un cono nasal. Se esteriliza la superficie plantar de la pata trasera derecha con solución de povidona yodada al 7,5 %. Se practica una incisión longitudinal de 1 cm con un bisturí del número 11, a través de la piel y la fascia de la faceta plantar de la pata, comenzando a 0,5 cm desde el vértice proximal del talón y extendiéndose hasta los dedos de la pata. Se eleva el músculo plantar usando pinzas y se retrae. El origen del músculo y su inserción se mantienen intactos. Después de la hemostasia con presión suave, se vuelve a unir la piel con 2 suturas de nailon 5-0. El sitio de la herida se cubre con pomada Terramycin y se deja que se recuperen las ratas en sus jaulas con un lecho blando. Los animales se colocan individualmente en una cámara de ensayo de plexiglás sobre una rejilla elevada para aclimatarlos durante 1 h antes del día de la cirugía. En POD1, la evaluación se realiza utilizando una serie de VFH calibrados (0,008, 0,02, 0,04, 0,07, 0,16, 0,4, 0,6, 1, 1,4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 y 26 g). Comenzando con una fuerza de 0,16 g de un modo ascendente o descendente, cada VHF se presenta sobre el extremo proximal de la herida próxima al talón lateral con una presión ascendente continua hasta que se dobló durante aproximadamente 6 segundos. En ausencia de retirada de la pata (respuesta negativa), se presenta un estímulo más fuerte. En caso de retirada de la pata (respuesta positiva), se selecciona el siguiente estímulo más débil. La menor cantidad de fuerza requerida para obtener dos respuestas positivas se define como PWT en g. En los casos donde se observan respuestas positivas o negativas continuas hasta el final del espectro de estímulos, se asignan valores de 0,008 y 26 g, respectivamente. Los animales que muestren <1,4 g de PWT mediante la cirugía incisional se seleccionan para su evaluación y se asignan aleatoriamente para que tengan medianas de PWT prácticamente iguales entre todos los grupos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran de forma sistémica. Se habitúa a las ratas a la cámara durante al menos 20 minutos antes de cada medida. Se mide el PWT en el momento adecuado después de la administración del compuesto.

Todos los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo.

Alodinia estática inducida por paclitaxel en la pata en ratas

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 7 semanas de edad de Charles River Japan Inc., y se alojaron de dos en dos por cada jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (encendido de las luces a las 07:00) con acceso a alimento y agua a voluntad. La alodinia estática inducida por Paclitaxel se evalúa mediante la prueba VFH. El tratamiento con paclitaxel se realiza según el método de Polomano RC et al. (Pain 2001,94: 293-304). Paclitaxel (2 mg) se inyecta por vía intraperitoneal en cuatro días alternos (días 1, 3, 5 y 7) en un volumen de 1 ml/kg. La dosis acumulada es de 8 mg/kg. En el grupo simulado, se trata con vehículo (una mezcla de Cremophor™ EL al 16,7 % y etanol al 16,7 % en suero salino) con la misma pauta. Los animales se colocan individualmente en una cámara de ensayo de plexiglás sobre una rejilla elevada para aclimatarlos antes del día de ensayo. En los días 15-29, la evaluación se realiza utilizando una serie de VFH calibrados con fuerza de 0,4, 0,6, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g. El VHF comenzando con la fuerza de 2 g se aplica de un modo ascendente o descendente según un método arriba y abajo de Dixon modificado descrito por Chaplan SR et al. (J Neurosci Methods 1994, 53: 55-63). Cada VHF se presenta sobre la superficie plantar de la pata trasera operada con una presión ascendente continua hasta que se dobló durante aproximadamente 6 segundos. En ausencia de retirada de la pata, se presenta un estímulo más fuerte. En caso de que retire una pata, se selecciona el siguiente estímulo más débil. Después del cambio inicial de positivo a negativo o viceversa, se aplican 4 estimulaciones más. El patrón de 6 respuestas positivas y negativas se convierte a un 50 % de PWT usando la siguiente fórmula:

$$50 \% \text{ de PWT (g)} = (10^{[X_f + k\delta]}) / 10.000$$

donde X_f es el valor (en unidades logarítmicas) del VHF final usado, k es el valor tabular para el patrón de respuestas positivas/negativas y δ es la diferencia media entre los estímulos en unidades logarítmicas (en este caso, 0,224).

En los casos donde se observan respuestas positivas o negativas continuas hasta el final del espectro de estímulos, se asignan valores de 0,25 y 15 g, respectivamente. Los animales que muestren la alodinia estática (<4 g de 50 % de PWT) mediante el tratamiento con paclitaxel se seleccionan para su evaluación y se asignan aleatoriamente para que tengan medias de 50 % de PWT prácticamente iguales entre todos los grupos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran de forma sistémica. Se habitúa a las ratas a la cámara durante al menos 20 minutos antes de la medida. Se mide el 50 % del PWT en el momento adecuado después de la administración del compuesto. El análisis estadístico se efectúa mediante la prueba de t desapareada o ANOVA con la prueba post-hoc de Dunnett en comparación con el grupo de vehículo.

Todos los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo.

Comportamientos nociceptivos inducidos por formalina en ratas

Se adquirieron ratas Sprague-Dawley macho de 6 semanas de edad de Charles River Japan Inc., y se alojaron de dos en dos por cada jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (encendido de las luces a las 07:00) con acceso a alimento y agua a voluntad. La prueba de formalina se efectúa durante el ciclo de luz. Los animales se aclimatan a la cámara de ensayo durante al menos 30 minutos antes de la inyección de formalina. Se coloca un espejo detrás y/o debajo de

la cámara para ayudar en la observación. La solución de 50 microlitros de formalina al 5 % se inyecta por vía subcutánea en la superficie plantar de la pata trasera derecha. Inmediatamente después de la inyección, se coloca a las ratas individualmente en la cámara y se registran los comportamientos relacionados con el dolor. Después de la prueba, se cuenta el tiempo que pasa lamiéndose y/o mordiéndose la pata inyectada en tramos de 5 minutos durante 45 minutos después del tratamiento con formalina. La suma de tiempo empleado en lamerse/morderse en segundos desde los minutos 0 a 5 se considera la fase temprana, mientras que la fase tardía se toma como la suma de tiempo empleado en lamerse/morderse desde los 15 a los 45 minutos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran por vía sistémica en el instante adecuado antes de la inyección de formalina. El análisis estadístico se efectúa mediante la prueba de t desapareada o ANOVA con la prueba post-hoc de Dunnett en comparación con el grupo de vehículo.

Todos los compuestos ensayados de la invención muestran potentes actividades en este modelo.

Ensayo de unión a dofetilida humana

Se preparan células HEK293S transfectadas con HERG humano y se cultivan en nuestras instalaciones. Las células recogidas se suspenden en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 4°C) y se homogeneizan usando un Polytron™ PT 1200 manual ajustado a potencia máxima durante 20 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 48.000 x g a 4 °C durante 20 min. Los sedimentos se resuspenden, se homogeneizan y se centrifugan una vez más del mismo modo. Los sedimentos finales se resuspenden en un volumen adecuado de Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl₂ 1 mM (pH 7,4 a 4°C), se homogeneizan, se separan en alícuotas y se almacenan a -80 °C hasta su uso. Se usa una alícuota de fracciones de membrana para la determinación de la concentración de proteínas usando un kit de ensayo de proteínas BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOSx (Wallac). Los ensayos de unión se llevan a cabo en un volumen total de 30 microlitros en placas de 384 pocillos. La actividad se mide mediante PHERAstar (BMG LABTECH) usando tecnología de polarización de fluorescencia. Se incuban diez microlitros de compuestos de ensayo con 10 microlitros de ligando de fluorescencia (derivado de dofetilida marcado con Cy3B 6 nM) y 10 microlitros de homogeneizado de membrana (6 microgramos de proteína) durante 120 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determina mediante E4031 10 microM a la concentración final.

Todos los compuestos de la invención ensayados muestran mayores valores de CI₅₀ en la unión a dofetilida humana que los valores de CI₅₀ en el ensayo FRET de Na_{V1.3} o Na_{V1.7}. Los altos valores de CI₅₀ en las actividades de unión a dofetilida dan lugar a una reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos.

Ensayo de estabilidad metabólica:

Semivida en microsomas hepáticos humanos (HLM)

Los compuestos de ensayo (1 microM) se incuban con MgCl₂ 3,3 mM y 0,78 mg/ml de HLM (HL101) o 0,74 mg/ml de HLM (Gentest UltraPool 150) en tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4) a 37 °C en la placa de 96 pocillos profundos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, un grupo sin P450 y un grupo de P450. Se añade nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) a la mezcla de reacción del grupo de P450. (también se usa un sistema de generación de NADPH en lugar de NADPH). Se recoge una alícuota de muestras del grupo de P450 en los instantes de 0, 10, 30 y 60 min, donde el instante de 0 min indicó el tiempo cuando se añadió el NADPH en la mezcla de reacción del grupo de P450. Se recoge una alícuota de muestras del grupo de no P450 en los instantes de -10 y 65 min. Las alícuotas recogidas se extraen con solución de acetonitrilo que contiene un patrón interno. La proteína precipitada se centrifuga en una centrifugadora (2000 rpm, 15 min). La concentración de compuesto en el sobrenadante se mide mediante un sistema CL/EM/EM.

El valor de la semivida se obtiene representando el logaritmo neperiano de la relación del área máxima de los compuestos/patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la línea de mejor ajuste a través de los puntos proporciona la velocidad del metabolismo (k). Esto se convierte en un valor de semivida que usa las siguientes ecuaciones: Semivida = ln 2/k

Los compuestos de la presente invención muestran una estabilidad preferible, que muestran el uso práctico anteriormente mencionado.

Ensayo de interacción fármaco-fármaco

Este método implica esencialmente determinar el porcentaje de inhibición de la formación de metabolitos de sondas (tacrina (Sigma A3773-1G) 2 microM, dextrometorfano (Sigma D-9684) 5 microM, diclofenaco (Sigma-6899-10D G) 5 microM y midazolam (ULTRAFINE UC-429) 2 microM) a 3 microM de cada compuesto.

Más específicamente, el ensayo se lleva a cabo del modo siguiente. Los compuestos (60 microM, 10 microlitros) se preincuban en 170 microlitros de mezcla que incluye 0,1 mg de proteína/ml de microsomas hepáticos humanos, tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4), MgCl₂ 1 mM y sondas como sustrato durante 5 min. La reacción se inicia agregando 20 microlitros de NADPH 10 mM (20 microlitros del sistema generador de NADPH, que consiste en NADP⁺ 10 mM, ácido DL-isocítrico 50 mM y 10 U/ml de isocítrico deshidrogenasa, también se usa). La placa de

ensayo se incubaba a 37 °C. Se agrega acetonitrilo a la solución de incubación en el momento apropiado (por ejemplo, 8 min).

5 La concentración de metabolitos en el sobrenadante se mide mediante un sistema CL/EM/EM. El grado de interacción fármaco-fármaco se interpreta en función del % de generación de metabolitos en la presencia o ausencia del compuesto de ensayo.

Los compuestos de la presente invención muestran unos resultados preferibles, que muestran el uso práctico anteriormente mencionado.

10 Ensayo de unión a proteínas plasmáticas

15 La unión a proteínas plasmáticas del compuesto de ensayo (1 microM) se mide mediante el método de diálisis en equilibrio usando un equipo de tipo placa de 96 pocillos. HTD96a (marca registrada), membranas de celulosa regeneradas (corte de peso molecular de 12.000-14.000, 22 mm x 120 mm) se remojan en agua destilada, después durante 15 minutos en etanol al 30 % y, finalmente, durante 20 minutos en tampón de diálisis (suero salino tamponado con fosfato de Dulbecco, pH 7,4). Se usó el plasma congelado de humano, de ratas Sprague-Dawley y de perros Beagle. Se monta el equipo de diálisis y se añaden 150 microlitros de plasma reforzado con compuesto a un lado de cada pocillo y 150 microlitros de tampón de diálisis al otro lado de cada pocillo. Después de 4 h de incubación a 37 °C a 150 rpm, se muestrean alícuotas de plasma y tampón. Se extraen el compuesto en plasma y tampón con 300 microlitros de acetonitrilo que contenía compuestos de patrón interno para su análisis. La concentración del compuesto se determina mediante análisis CL/EM/EM.

25 La fracción del compuesto no unido se calcula mediante la siguiente ecuación (A) o (B):
{Fórm. matem. 4}

$$(A) \text{ fu} = 1 - \left\{ \frac{[\text{plasma}]_{\text{eq}} - [\text{tampón}]_{\text{eq}}}{[\text{plasma}]_{\text{eq}}} \right\}$$

30 en donde $[\text{plasma}]_{\text{eq}}$ y $[\text{tampón}]_{\text{eq}}$ son las concentraciones del compuesto en plasma y tampón, respectivamente.
{Fórm. matem. 5}

$$(B) \quad \text{fu}(\%) = \frac{C_b/C_{is,b} \times 4}{C_b/C_{is,p} \times 4/3} \times 100$$

35 en donde C_p es el área máxima del compuesto en la muestra de plasma;
 $C_{is,p}$ es el área máxima del patrón interno en la muestra de plasma;
 C_b es el área máxima del compuesto en la muestra de tampón;
 $C_{is,b}$ es el área máxima del patrón interno en la muestra de tampón;
4 y 4/3 es la recíproca de la velocidad de dilución en plasma y tampón, respectivamente.

40 Los compuestos de la presente invención muestran una unión preferible a proteínas plasmáticas, que muestran el uso práctico anteriormente mencionado.

Estudio de solubilidad acuosa en equilibrio

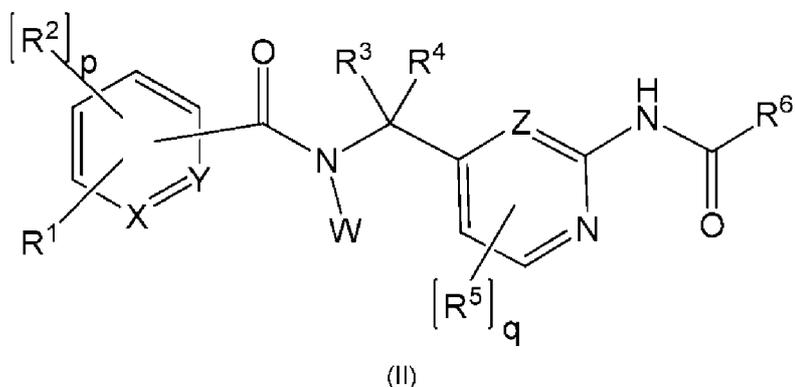
45 Se dispensa la solución de DMSO (2 microlitros, 30 mM) de cada compuesto en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo de vidrio. A cada pocillo se le añade solución tampón de fosfato de sodio (50 mM, 198 microlitros, a pH 6,5) y se incubaba la mezcla a 37 °C con rotación agitando durante 24 horas. Después de centrifugar a 2000 g durante 5 minutos, se filtra el sobrenadante a través de la membrana de policarbonato Isopore™. La concentración de las muestras se determina mediante un método de gradiente HPLC general (J. Pharm. Sci., 2006, 95, 2115-2122).

50 {Aplicabilidad industrial}

55 Los derivados de amida de la presente invención son útiles en el tratamiento de una gran variedad de trastornos, especialmente el dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, incluyendo dolor post-quirúrgico y dolores de tipo mixto que implican las vísceras, el tracto gastrointestinal, las estructuras craneales, el sistema musculoesquelético, la columna vertebral, el sistema urogenital, el sistema cardiovascular y el SNC, incluyendo el dolor del cáncer, dolor de espalda, dolor orofacial y dolor inducido por la quimioterapia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula (II)



5

en donde:

X es un átomo de nitrógeno o CH;

10 Y es un átomo de nitrógeno o CH;

Z es un átomo de nitrógeno o CH;

W es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es un sustituyente fluorado independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -OCF₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH(CH₃)CF₃, -OCH₂C(CH₃)F₂, -OCH₂CF₂CHF₂, -OCH₂CF₂CF₃, -OCH₂CH₂OCH₂CF₃, -NHCH₂CF₃, -SCF₃, -SCH₂CF₃, -CH₂CF₃, -C(CH₃)₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂OCF₃, 4,4-difluoropiperidino y (4-fluorobencil)oxi;

15 R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -O_n-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (5) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (6) -O_n-alquenilo C₂₋₄, en donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (7) -O_n-fenilo u-O_n-naftilo, en donde el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (8) -O_n-grupo heterocíclico, en donde el grupo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (9) -(C=O)-NR⁸R⁹, (10) -NR⁸R⁹, (11) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (12) -NR⁸-S(O)₂R⁹, (13) -S(O)_t-R⁹, en donde t es 0, 1 o 2, (14) -NR⁸(C=O)R⁹, (15) -CN y (16) -NO₂; en donde n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n;

20 p es 1, 2, 3 o 4; cuando p es dos o más de dos, R² puede ser igual o diferente;

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

30 R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) -O_n-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷, (4) -O_n-cicloalquilo C₃₋₆, en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷ y (5) -O_n-alquenilo C₂₋₄, en donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁷; en donde n es 0 o 1; en donde n es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_n;

35 q es 1, 2 o 3; cuando q es dos o más de dos, R⁵ puede ser igual o diferente;

R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ o arilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇ y -O-cicloalquilo C₃₋₇;

40 R⁷ en la definición de R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) -(C=O)_m-O_l-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (5) -O_l-perfluoroalquilo (C₁₋₃), (6) -(C=O)_m-O_l-cicloalquilo C₃₋₆, en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (7) -(C=O)_m-O_l-alquenilo C₂₋₄, en donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (8) -(C=O)_m-O_l-fenilo o -(C=O)_m-O_l-naftilo, en donde el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (9) -(C=O)_m-O_l-grupo heterocíclico, en donde el grupo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹⁰, (10) -(C=O)-NR⁸R⁹, (11) -NR⁸R⁹, (12) -S(O)₂-NR⁸R⁹, (13) -S(O)_t-R⁸, en donde t es 0, 1 o 2, (14) -CO₂H, (15) -CN y (16) -NO₂; en donde l es 0 o 1 y m es 0 o 1; cuando l es 0 o m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -O_l o -(C=O)_m y cuando l es 0 y m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de -(C=O)_m-O_l;

50 R⁷ en la definición de R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2-1) cloro, (2-2) bromo, (2-3) yodo, (3) hidroxilo, (4) $-(C=O)_m-OI$ -alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} , (6) $-(C=O)_m-OI$ -cicloalquilo C_{3-6} , en donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} , (7) $-(C=O)_m-OI$ -alquenilo C_{2-4} , en donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} , (8) $-(C=O)_m-OI$ -fenilo o $-(C=O)_m-OI$ -naftilo, en donde el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} , (9) $-(C=O)_m-OI$ -grupo heterocíclico, en donde el grupo heterocíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} , (10) $-(C=O)-NR^8R^9$, (11) $-NR^8R^9$, (12) $-S(O)_2-NR^8R^9$, (13) $-S(O)_t-R^8$, en donde t es 0, 1 o 2, (14) $-CO_2H$, (15) $-CN$ y (16) $-NO_2$; en donde l es 0 o 1 y m es 0 o 1; cuando l es 0 o m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-OI$ o $-(C=O)_m-$ y cuando l es 0 y m es 0, un enlace químico está presente en el lugar de $-(C=O)_m-OI$;

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} o arilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y $-O$ -cicloalquilo C_{3-7} ;

o R^8 forma un anillo de 4 a 7 miembros con R^9 que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un doble enlace, en donde el anillo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con de 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} , (5) cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} , (6) $-O$ -alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} y (7) $-O$ -cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^{10} ;

R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) hidroxilo, (3) halógeno, (4) $-alquilo C_{1-6}$, (5) $-cicloalquilo C_{3-6}$, (6) $-O$ -alquilo C_{1-6} , (7) $-O(C=O)-alquilo C_{1-6}$, (8) $-NH$ -alquilo C_{1-6} , (9) fenilo, (10) grupo heterocíclico y (11) $-CN$;

y donde el arilo es un anillo mono o bicarbocíclico o mono o biheterocíclico que puede contener de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Z es CH

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCH_2CF_2CF_3$, $-OCH_2CF_2CHF_2$ y $-OCH_2CF_3$;

R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) metilo y (4) metoxi;

p es 1;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno o metilo;

W es hidrógeno;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 seleccionado entre:

N-((2-acetamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

N-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

N-((2-benzamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

5-metil-N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

5-cloro-N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;

N-((2-isobutiramidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

N-((2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;

2-metoxi-N-((2-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

5-metil-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

5-cloro-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

5-fluoro-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;

N-((2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)metil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;

- 4-metil-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-metoxi-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-((2-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 5 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 10 5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 15 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(6-metil-2-propionamidopirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 20 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpirimidin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 5-metil-N-(1-(6-metil-2-propionamidopirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 25 N-(1-(2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 N-(1-(2-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 30 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 35 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metilbenzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 40 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 6-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 45 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 50 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)acetamido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida;
 5-cloro-N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 55 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 60 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida;
 65 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;

N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida;
 5 N-(1-(6-metil-2-propionamidopirimidin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 5-cloro-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 5-fluoro-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 6-(2,2-difluoroetoxi)-5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)nicotinamida;
 10 2-metoxi-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 15 4-(perfluoroetoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)benzamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida;
 5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)nicotinamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 20 4-(2,2-difluoroetoxi)-3-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)benzamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)benzamida;
 N-(1-(2-(3-metilbutanamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 25 2-fluoro-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-metoxi-N-(1-(6-metil-2-propionamidopirimidin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 30 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpirimidin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpirimidin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 35 6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 40 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 45 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopirimidin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acrilamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida;
 50 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 55 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)picolinamida;
 60 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 65 N-(1-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acrilamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;

- N-(1-(2-(ciclohexanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-pivalamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-butiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 5 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclobutanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotinamida;
 6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotinamida;
 10 6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)nicotinamida;
 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 15 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxinicotinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxinicotinamida;
 6-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxinicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 20 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 25 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 30 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 6-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxinicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)nicotinamida;
 35 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 2-fluoro-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 3-cloro-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 40 4-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metilbenzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(piperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 45 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(piperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 50 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 55 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-metoxietoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 60 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2,2-difluoroetoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 65 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzamida;

- 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzamida;
 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-fluorofenoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 5 2-(4-fluorofenoksi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 2-(4-fluorofenoksi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoksi-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoksi-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoksi-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzamida;
 10 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)-6-metoxipiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metoxipiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-((2,2,2-trifluoroetoksi)metil)benzamida;
 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoksi-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 15 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoksi)picolinamida;
 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(piperidin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-morfolin-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 2-(4-fluorofenoksi)-N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 20 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-metoxietoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 2-(2,2-difluoroetoksi)-N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 3-cloro-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 25 3-cloro-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-cloro-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 30 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-fluorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(3-metoxipropoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(3-metoxipropoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 35 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(3-metoxipropoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 2-hidroxi-N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 40 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoksi-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoksi-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-metoksi-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-hidroxi-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 45 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(2-morfolinoetoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-morfolinoetoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(2-morfolinoetoksi)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-fluoro-4-(trifluorometoksi)benzamida;
 50 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 55 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 4-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoksi)picolinamida;
 60 5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoksi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoksi)etoksi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(2,2,2-trifluoroetoksi)etoksi)nicotinamida;
 65 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoksi)-5-metilnicotinamida;
 6-(2,2-difluoropropoksi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida;

- N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpicolinamida;
 5-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida;
 5 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metil-4-(trifluorometoxi)benzamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-4-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 10 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 5-cloro-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotinamida;
 5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)nicotinamida;
 15 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilnicotinamida;
 6-((4-fluorobencil)oxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-metilnicotinamida;
 20 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 25 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilnicotinamida;
 6-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida;
 6-((4-fluorobencil)oxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilpicolinamida;
 30 5-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-2-(4-fluorofenoxi)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 35 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 40 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-((4-fluorobencil)oxi)-4-metilpicolinamida;
 5-((4-fluorobencil)oxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpicolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpicolinamida;
 5-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida;
 45 5-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida;
 50 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbenzamida;
 4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-3-metilbenzamida;
 4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metilbenzamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)benzamida;
 3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)benzamida y
 55 3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)benzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Un compuesto seleccionado entre:

- 60 N-(4-(1-(2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetamido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 N-(4-(1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamido)etil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida;
 N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenoxi)acetamido)etil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida;
 65 N-(1-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)etil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)acetamida;

N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)propanamida;
 N-(4-(1-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 N-(4-(1-(3-(4-(trifluorometil)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 N-(6-metil-4-(1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)etil)piridin-2-il)acetamida;
 5 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-1-metil-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-1-metil-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 10 1-metil-5-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)fenil)acetamido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 N-(4-(1-(2-(4-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)etil)piridin-2-il)isobutiramida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida;
 15 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida y
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 seleccionado entre:

5-metil-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 2-metoxi-N-((2-metil-6-propionamidopiridin-4-il)metil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 25 N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 30 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 35 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-6-(3,3,3-trifluoropropil)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-pentafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 40 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-4-(perfluoroetoxi)benzamida;
 45 2-hidroxi-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 2-(2,2-difluoroetoxi)-N-(1-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-
 trifluoroetoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-2-hidroxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 50 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinamida;
 5-metil-N-(1-(2-propionamidopiridin-4-il)etil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-3-carboxamida;
 55 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-6-(2,2-difluoropropoxi)-5-metilnicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-cloro-6-(2,2-difluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-((4-fluorobencil)oxi)-5-metilnicotinamida;
 60 N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-metil-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)picolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 65 N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)pirazin-3-carboxamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-(2,2-difluoropropoxi)-4-metilpicolinamida;

5-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramidopiridin-4-il)etil)-4-metilpicolinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-5-metil-6-(2-(trifluorometoxi)etoxi)nicotinamida;
 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-4-(2,2-difluoropropoxi)-3-metilbenzamida y
 4-(2,2-difluoropropoxi)-N-(1-(2-isobutiramido-6-metilpiridin-4-il)etil)-3-metilbenzamida;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 seleccionado entre:

10 N-(1-(2-acetamidopiridin-4-il)etil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que además comprende otro agente farmacológicamente activo.

20 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una afección o trastorno en el que están implicados los bloqueadores del canal TTX-S.

25 11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha afección o trastorno se selecciona del grupo que consiste en: dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, artrosis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos funcionales del intestino, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en racimo y tensionales, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibromialgia, enfermedad de Crohn, epilepsia o afecciones epilépticas, depresión bipolar, taquiarritmias, trastorno del estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, incontinencia, dolor visceral, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgia general, neuralgia posherpética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, ictus, dolor por cáncer, trastorno convulsivo, causalgia y dolor inducido por quimioterapia y combinaciones de los mismos.

35 12. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.