

19

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 971 680**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2020** **PCT/IB2020/050180**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2020** **WO20144638**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2020** **E 20702357 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2023** **EP 3908579**

54 Título: **Inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa**

30 Prioridad:

11.01.2019 US 201962791057 P
11.06.2019 US 201962859851 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
06.06.2024

73 Titular/es:

JANSSEN BIOTECH, INC. (100.0%)
800/850 Ridgeview Drive
Horsham, PA 19044, US

72 Inventor/es:

CISAR, JUSTIN;
KUDUK, SCOTT;
WANG, CHAO-YUAN;
SIMONNET, YVAN RENE FERDINAND;
KEOHANE, COLLEEN ELIZABETH y
JACOBY, EDGAR

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 971 680 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

Inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH). Estos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección médica donde hay una ventaja en inhibir la DHODH. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprende uno o más de dichos compuestos, y a dichos compuestos o composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de cáncer, y enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, síndromes y trastornos.

Antecedentes de la invención

La leucemia mielógena aguda (AML) es una enfermedad clonal de la sangre y la médula ósea resultante de mutaciones que se producen en las células madre hematopoyéticas normales. La AML es una enfermedad heterogénea porque se presenta con una serie de rasgos característicos citogenéticos, morfológicos e inmunofenotípicos, y se caracteriza por una acumulación de células progenitoras mieloides clonales anómalas, conocidas como mieloblastos. Estas células demuestran alteración de la diferenciación mieloide normal y proliferación excesiva, que provoca la formación disminuida de células hematopoyéticas. Puede conseguirse remisión de la enfermedad con quimioterapia de inducción convencional, pero la enfermedad resistente y recidivante sigue siendo un reto debido a la persistencia de células madre leucémicas. Por lo tanto, la AML representa una necesidad médica insatisfecha con >20 000 nuevos casos al año en Estados Unidos con una supervivencia global de 5 años por debajo de un 30 % (Stein ET *et al.*, Health Qual Life Outcomes 16: 193, 2018).

El tratamiento de diferenciación se considera una estrategia atractiva para el tratamiento de AML en función del conocimiento de que la diferenciación y la pérdida de autorrenovación de células madre están acopladas en células normales. El tratamiento de leucemia promielocítica aguda, que representa un 10-15 % de todas las AML, con ácido retinoico es el paradigma para el tratamiento de diferenciación. El ácido retinoico aborda la proteína de fusión de proteína de leucemia promielocítica (PML)-receptor- α de ácido retinoico (RAR- α) codificada por una traslocación cromosómica t(15,17). Abordar PML-RAR disipa específicamente el bloqueo de la diferenciación mediado de forma transcripcional inducido por la proteína de fusión y ensayos clínicos iniciales con el agente individual ATRA demostraron remisión hemática completa en todos los pacientes tratados (McCulloch D *et al.* Onco Targets Ther 2017; 10: 1585-1601; Nowak D *et al.* Blood 113: 3655, 2009).

Aunque el tratamiento de diferenciación es satisfactorio, es aplicable únicamente a una pequeña población de pacientes con AML. Los esfuerzos de investigación se han dirigido a identificar agentes inductores de diferenciación adicionales, pero con éxito limitado. Recientemente, la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) surgió como una diana de diferenciación posiblemente más ampliamente aplicable en un cribado fenotípico dirigido a identificar moléculas pequeñas que superen un bloqueo de la maduración de células de médula ósea murina primarias que expresan la proteína de homeosecuencia HoxA9. Esta proteína es un factor de transcripción clave implicado en equilibrar el mantenimiento/diferenciación de células madre y se expresa normalmente en células progenitoras hematopoyéticas y se regula por disminución tras inducción de la diferenciación y se ha descubierto que se sobreexpresa ampliamente en AML (Sykes *et al.*, Cell 167: 171, 2016).

La DHODH es una flavoproteína de mononucleótido de flavina (FMN) ubicada en la membrana mitocondrial interna que cataliza la oxidación de dihidroorotato en orotato, la cuarta etapa en la ruta de biosíntesis de pirimidina *de novo*. La inhibición de DHODH da lugar a precursores importantes en la síntesis de pirimidina disminuidos para la síntesis de nucleótidos, pero también la biosíntesis de glucoproteínas y fosfolípidos (Reis RAG *et al.*, Archives Biochem Biophysics 632: 175, 2017; Vyas VK *et al.*, Mini Rev Med Chem 11: 1039, 2011). La DHODH es una diana validada para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias que demuestran que los inhibidores micromoleculares de DHODH aprobados por la FDA leflunomida y teriflunomida para artritis reumatoide y esclerosis múltiple, respectivamente (Lolli ML *et al.*, Recent patents on Anti-Cancer Drug Discovery 13: 86, 2018).

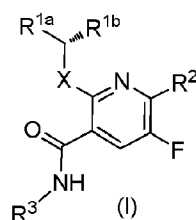
Desde la primera observación de Sykes *et al.* que demostró que la inhibición de DHODH impulsa la diferenciación de AML *in vitro*, como se evidencia por la regulación por aumento de los marcadores de diferenciación CD11b y CD14, y provoca efectos antileucémicos dependientes de la dosis, células madre leucémicas disminuidas y supervivencia prolongada *in vivo*, surgieron evidencias adicionales que demuestran que los inhibidores micromoleculares de DHODH median la actividad antiproliferativa contra células de AML con la detención concomitante del ciclo celular, la regulación por aumento de CD11b y CD14, y la inducción de la apoptosis (Wu D *et al.* Haematologica 103: 1472, 2018; Sainas S *et al.*, J Med Chem 61: 6034, 2018; Cao L *et al.*, Mol Cancer Ther, publicación electrónica de 23 de octubre antes de impresión). Además, los modelos de tumor sólido preclínico *in vitro* e *in vivo* demostraron la eficacia de la inhibición de DHODH y se identificó DHODH como una letalidad sintética en tumores sólidos con PTEN y KRAS mutantes (Pharmacology and Therapeutics, publicación electrónica de 19 de octubre, 2018; Mathur D *et al.*, Cancer Discovery 7: 1, 2017; Cell Chemical Biology 25: 1, 2018).

Por tanto, sigue habiendo una necesidad de inhibidores de DHODH que proporcionen un beneficio terapéutico a pacientes que padecen cáncer y/o enfermedades inflamatorias e inmunológicas. Determinados inhibidores de DHODH se divulgan en el documento WO 2018/077923.

Sumario de la invención

Realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen, compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica, que comprende inhibir o alterar la actividad enzimática de DHODH, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, o cáncer, y compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica tal como trastornos autoinmunitarios o inflamatorios, o enfermedades tales como cáncer.

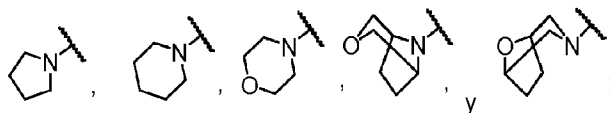
Realizaciones de esta invención son compuestos de fórmula (I),



en donde

X se selecciona del grupo que consiste en: O, S y NR^a;

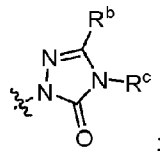
cuando X es NR^a; R^a es H o CH₃; o R^a y R^{1a} se juntan para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en:



en donde el anillo heterocíclico está sustituido con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y Oalquilo C₁₋₆;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{1b} es CH₃ o CHF₂; o R^{1a} y R^{1b} se juntan para formar cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; oxetanilo; tetrahidrofuranilo; y tetrahidropiranilo;

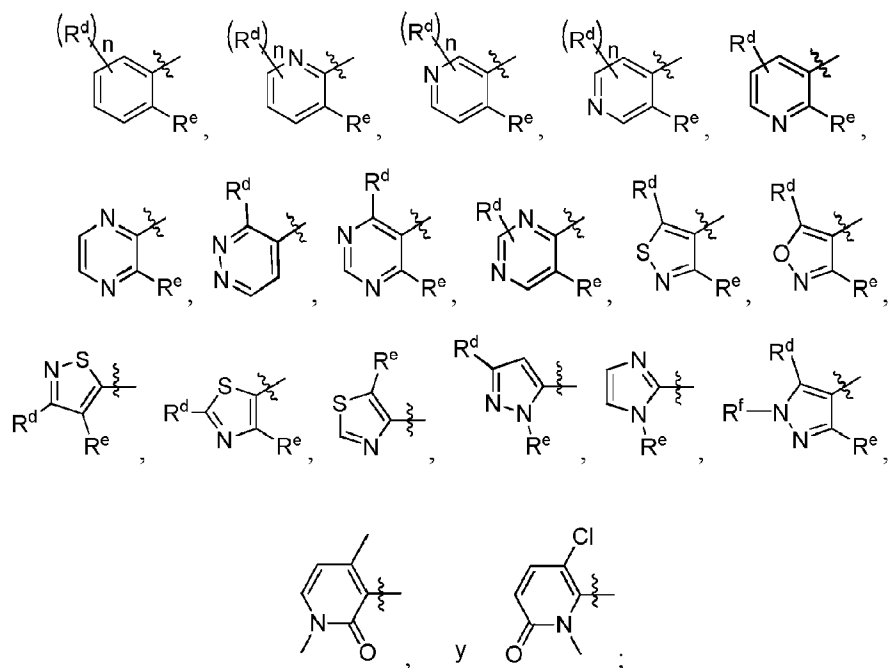


R² es donde

R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C₁₋₆, Ohaloalquilo C₁₋₆ y Ocicloalquilo C₃₋₆;

R^c se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, alilo, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en:



R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; $N(CH_3)_2$; OH; CN y Oalquilo C_{1-6} ;

R^e se selecciona del grupo que consiste en: halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; OH; Oalquilo C_{1-6} ; y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^f se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; y

n es 1 o 2;

o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (I) o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o mejora de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno en un sujeto, incluyendo un mamífero y/o ser humano en que la enfermedad, síndrome, afección o trastorno se ve afectado por la inhibición de la actividad enzimática de DHODH, incluyendo, aunque sin limitación, cáncer y/o enfermedades inflamatorias o inmunológicas.

Realizaciones, rasgos característicos y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

Descripción detallada de la invención

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que los comprendidos normalmente por los expertos en la materia. Como se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado para facilitar la comprensión de la presente invención.

Las formas singulares "un/o", "una" y "el/la" abarcan referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

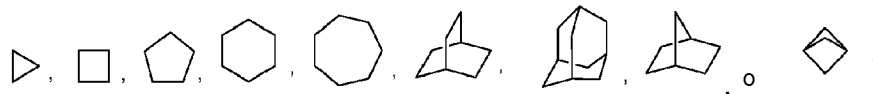
Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" se refiere a la situación donde, cuando es posible más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado alberga uno o más sustituyentes. La expresión "sin sustituir" significa que el grupo especificado no alberga sustituyentes. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Cuando se usa el término

"sustituido" para describir el sistema estructural, se entiende que la sustitución se produce en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema.

Salvo que se matice específicamente en casos particulares de uso, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono en la cadena. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que, en vista de las capacidades habituales de la técnica y los contenidos proporcionados en este documento, se considerarían equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores. "Alquilo C₁₋₆" se refiere a grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. "Alquilo C₁₋₄" se refiere a grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena.

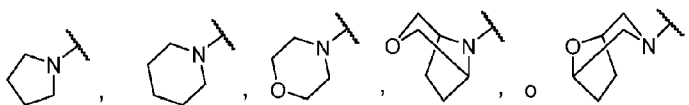
El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, condensado policíclico o espiro policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por carbociclo. "Cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a un carbociclo que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos apropiadamente:



El término "halógeno" o "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena opcionalmente sustituyendo hidrógenos con halógenos. La expresión "haloalquilo C₁₋₆", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente sustituyendo hidrógenos con halógenos. La expresión "haloalquilo C₁₋₄", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena, opcionalmente sustituyendo hidrógenos con halógenos. Ejemplos de grupos "haloalquilo" incluyen trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CF₂H), monofluorometilo (CH₂F), pentafluoroetilo (CF₂CF₃), tetrafluoroetilo (CHFCH₂CF₃), monofluoroetilo (CH₂CH₂F), trifluoroetilo (CH₂CF₃), tetrafluorotetrafluorometiletilo (CF(CF₃)₂), y grupos que, en vista de las capacidades habituales en la técnica y los contenidos proporcionados en este documento, se considerarían equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores.

Las expresiones "heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros" y "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" significan un heterociclo monocíclico, bicíclico o unido por puente, saturado con 4, 5, 6, 7 u 8 o, respectivamente, 4, 5 o 6 átomos en el anillo en total, que contiene uno o dos heteroátomos idénticos o diferentes en el anillo de la serie de N, O y S, siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté fijado al resto de la molécula mediante uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente y no se excluye de otro modo, un átomo de nitrógeno. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos apropiadamente:

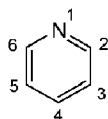


El término "arilo" se refiere a un carbociclo monocíclico, aromático (estructura de anillo que tiene átomos en el anillo que son todos carbono) que tiene 6 átomos por anillo. (Los átomos de carbono en los grupos arilo están hibridados sp².)

El término "fenilo" representa el siguiente resto:

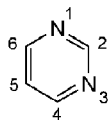


El término "piridinilo" o "piridilo" representa el siguiente resto:



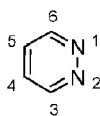
El resto piridinilo o piridilo puede estar fijado a través de uno cualquiera de los átomos de carbono en posición 2, 3, 4, 5 o 6.

El término "pirimidinilo" representa el siguiente resto:



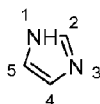
El resto pirimidinilo puede estar fijado a través de uno cualquiera de los átomos de carbono en posición 2, 4, 5 o 6.

El término "piridazinilo" representa el siguiente resto:



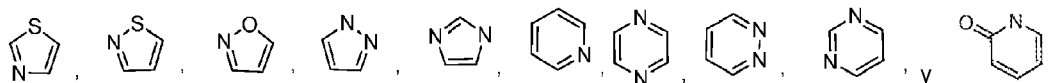
El resto piridazinilo puede estar fijado a través de uno cualquiera de los átomos de carbono en posición 3, 4, 5 o 6.

El término "imidazolilo" representa el siguiente resto:



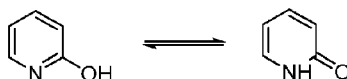
El resto imidazolilo puede estar fijado a través de uno cualquiera de los átomos de carbono en posición 1, 2, 3, 4 o 5.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo monocíclico o bicíclico condensado (estructura de anillo que tiene átomos en el anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene de 3 a 9 átomos en el anillo por heterociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos apropiadamente:

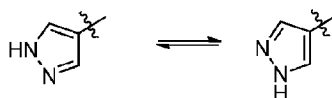


La expresión "tautomérico" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de barreras de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la transferencia de protones, tal como isomerización ceto-enol e isomerización imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reestructuración de algunos electrones de los enlaces.

Por ejemplo, hidroxipiridina o la piridona tautomérica se representa a continuación.

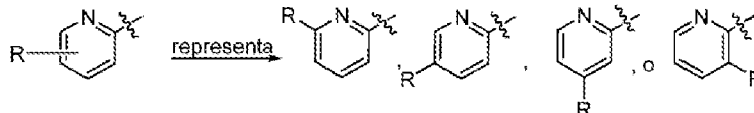


Por ejemplo, los tautómeros de pirazol se representan a continuación.



Los expertos en la materia reconocerán que las especies de grupos heterocicloalquilo, cicloalquilo, heteroarilo y arilo enumerados o ilustrados anteriormente no están completas, y que también pueden seleccionarse especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

La expresión "punto variable de fijación" significa que se permite que un grupo se fije a más de una posición alternativa en una estructura. La fijación siempre reemplazará un átomo de hidrógeno en uno de los átomos en el anillo. En otras palabras, todas las permutaciones de enlace están representadas por el diagrama individual, como se muestra en las ilustraciones a continuación.



Los expertos en la materia reconocerán que, si está presente más de un sustituyente para un anillo dado, el enlace de cada sustituyente es independiente de todos los demás. Los grupos enumerados o ilustrados anteriormente no están completos.

Como se usa en este documento, el término "o" significa "y/o" salvo que se indique de otro modo.

Como se usa en este documento, las expresiones "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en su sentido abierto no limitante.

Como se usa en este documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Como se usa en este documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad, afección, síndrome o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad, afección, síndrome o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro fisiológico o bioquímico asociado con o causante de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno, incluyendo los que pueden no ser discernibles por el paciente. En una realización adicional, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad, afección, síndrome o trastorno, físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización más, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar la aparición o desarrollo o progresión de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno.

Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en este documento y pueden referirse a un animal, preferiblemente un mamífero, mucho más preferiblemente un ser humano.

Como se usan en este documento, las expresiones compuesto activo, agente farmacéutico e ingrediente activo se usan indistintamente para referirse a un compuesto farmacéuticamente activo. Otros ingredientes en una composición farmacológica, tales como vehículos, diluyentes o excipientes, pueden ser sustancial o completamente inertes farmacéuticamente. Una composición farmacéutica (también denominada en este documento composición o formulación) puede comprender el ingrediente activo en combinación con uno o más vehículos y/o uno o más excipientes y/o uno o más diluyentes.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" (usada indistintamente en este documento con "cantidad eficaz") se refiere a una cantidad (por ejemplo, de un compuesto activo o agente farmacéutico, tal como un compuesto de la presente invención), que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que espera un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico, incluyendo la reducción o inhibición de una enzima o actividad proteínica, o mejora de los síntomas, alivio de la afección, ralentización o retardo de la progresión de la enfermedad o prevención de la enfermedad. Indicado de otra manera, la expresión cantidad terapéuticamente eficaz puede referirse a una cantidad que, cuando se administra a un sujeto particular, consigue un efecto terapéutico al inhibir, aliviar o curar una enfermedad, afección, síndrome o trastorno en el sujeto o al inhibir profilácticamente, prevenir o retardar el inicio de una enfermedad, afección, síndrome o trastorno, o uno o más síntomas del mismo. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad que alivia en alguna medida uno o más síntomas de una enfermedad, afección, síndrome o trastorno en un sujeto; y/o devuelve a la normalidad parcial o completamente uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados con o causantes de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno; y/o reduce la probabilidad del inicio de la enfermedad, afección, síndrome o uno o más síntomas del mismo.

"Farmacéuticamente aceptable" significa eso que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que en general es segura, atóxica y ni biológicamente indeseable ni indeseable de otro modo e incluye eso que es aceptable para uso veterinario, así como farmacéutico en seres humanos.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar una sal de un ácido o de un compuesto representado por la fórmula (I) (así como compuestos de fórmula (IA), (IB) y (IC)) que es atóxico, biológicamente tolerable o adecuado biológicamente de otro modo para su administración al sujeto. Véase, en general, S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical

Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zúrich, 2002. Sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesiva.

5 Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

15 Un compuesto de fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico o ambos tipos de grupos funcionales, y en consecuencia reaccionan con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener al menos un nitrógeno de carácter básico, de modo que puedan prepararse sales farmacéuticamente aceptables deseadas mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como los dados como ejemplos en este documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener un resto de ácido carboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla de bases compatible tal como las dadas como ejemplos en este documento, y cualquier otra base y mezcla de las mismas que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables en vista del nivel normal de habilidad en esta tecnología. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfina, piperazina, N-metilglucamina y trometamina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

45 Cada compuesto usado en este documento puede analizarse de forma intercambiable con respecto a su fórmula química, denominación química, abreviatura, etc.

50 Se pretende que cualquier fórmula dada en este documento represente compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural, así como determinadas variaciones o formas. En particular, compuestos de cualquier fórmula dada en este documento pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de dicha fórmula. Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; dichos compuestos, por lo tanto, pueden producirse como (*R*)- o (*S*)-estereoisómeros individuales o como mezclas de los mismos. Por tanto, se pretende que cualquier fórmula dada en este documento represente un racemato, una o más de sus formas enantioméricas, una o más de sus formas diastereoisoméricas, y mezclas de las mismas. Además, se pretende que cualquier fórmula dada en este documento se refiera también a uno cualquiera de hidratos, solvatos, polimorfos de dichos compuestos, y mezclas de los mismos, incluso si dichas formas no se enumeran explícitamente.

60 El término "R" en un estereocentro indica que el estereocentro es puramente de configuración *R*, como se define en la técnica; asimismo, el término "S" significa que el estereocentro es puramente de la configuración *S*. Como se usa en este documento, el término "RS" se refiere a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones *R* y *S*.

65 Compuestos que contienen un estereocentro dibujado sin una indicación de enlace estereo son una mezcla de 2 enantiómeros. Compuestos que contienen 2 estereocentros dibujados ambos sin indicaciones de enlace estereo son

una mezcla de 4 diastereoisómeros. Compuestos con 2 estereocentros marcados ambos "RS" y dibujados con indicaciones de enlace estereo son una mezcla de 2 componentes con estereoquímica relativa como está dibujada. Los estereocentros no marcados dibujados sin indicaciones de enlace estereo son una mezcla de las configuraciones R y S. Para estereocentros no marcados dibujados con indicaciones de enlace estereo, la estereoquímica absoluta es como se representa.

Salvo que se indique de otro modo, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro modo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

Una referencia a un compuesto en este documento significa una referencia a una cualquiera de: (a) la forma indicada de dicho compuesto, y (b) cualquiera de las formas de dicho compuesto en el medio en que se está considerando el compuesto cuando se denomina. Por ejemplo, una referencia en este documento a un compuesto tal como R-COOH, abarca la referencia a uno cualquiera de, por ejemplo, R-COOH(s), R-COOH(sol) y R-COO-(sol). En este ejemplo, R-COOH(s) se refiere al compuesto sólido, como podría ser, por ejemplo, en un comprimido o alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH(sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO-(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, ya sea que dicha forma disociada derive de R-COOH, de una sal del mismo o de cualquier otra entidad que produzca R-COO- tras la disociación en el medio que se está considerando. En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad a compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de dicha entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en que tiene lugar dicha exposición. En otro ejemplo más, una expresión tal como "hacer reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en la forma, o formas, químicamente pertinentes, de dicha entidad que existe, o existen, en el medio en que tiene lugar dicha reacción, con (b) la forma, o formas, químicamente pertinentes, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en que tiene lugar dicha reacción. A este respecto, si dicha entidad está, por ejemplo, en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en dicho mismo medio y, por lo tanto, la entidad se está exponiendo a especies tales como R-COOH(ac) y/o R-COO-(ac), donde el subíndice "(ac)" significa "acuoso" de acuerdo con su significado convencional en química y bioquímica. Un grupo funcional ácido carboxílico se ha elegido en estos ejemplos de nomenclatura; esta elección no se entiende, sin embargo, como una limitación, sino simplemente una ilustración. Se entiende que pueden proporcionarse ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, incluyendo, aunque sin limitación, hidroxilo, miembros de nitrógeno básico, tales como los de aminas, y cualquier otro grupo que interactúe o se transforme de acuerdo con maneras conocidas en el medio que contiene el compuesto. Dichas interacciones y transformaciones incluyen, aunque sin limitación, disociación, asociación, tautomería, solvólisis, incluyendo hidrólisis, solvatación, incluyendo hidratación, protonación y desprotonación. No se proporcionan ejemplos adicionales a este respecto en este documento porque estas interacciones y transformaciones en un medio dado son conocidas por cualquier experto en la materia.

También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en este documento represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en este documento, excepto que uno o más átomos se remplacean por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado en una forma enriquecida. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención en una forma que exceda las abundancias naturales incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H (o símbolo químico D), ^3H (o símbolo químico T), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I , respectivamente. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o imágenes [tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución de fármacos o sustratos en los tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente preferido para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H o D) puede producir determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención en general pueden prepararse al realizar los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación al sustituir un reactivo marcados isotópicamente disponible fácilmente en el lugar de un reactivo no marcado isotópicamente.

El término alquilo C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, ya sea lineal o ramificada, con un número total N de miembros de carbono en la cadena, que satisface $n \leq N \leq m$, con $m > n$.

Cuando se asigna la misma pluralidad de sustituyentes a diversos grupos, se entiende que la asignación de sustituyente individual específico a cada uno de dichos grupos se hace independientemente con respecto a las asignaciones de sustituyente individual específico a los grupos restantes. A modo de ilustración, pero no como limitación, si cada uno de los grupos Q y R puede ser H o F, la elección de H o F para Q se hace independientemente de la elección de H o F para R, de modo que la elección de la asignación para Q no determina o condiciona la elección

de la asignación para R, o viceversa, salvo que se indique expresamente de otro modo. La recitación de reivindicación ilustrativa a este respecto se leería como "cada uno de Q y R es independientemente H o F", o "cada uno de Q y R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y F".

En otro ejemplo, un compuesto zwitteriónico estaría incluido en este documento al hacer referencia a un compuesto que se sabe que forma un ion dipolar, incluso si no se denomina explícitamente en su forma zwitteriónica. Términos tales como ion dipolar, iones dipolares y sus sinónimos compuesto o compuestos zwitteriónicos son denominaciones convencionales respaldadas por la IUPAC que son bien conocidas y forma parte de conjuntos convencionales de denominaciones científicas definidas. A este respecto, la denominación ion dipolar se asigna a la identificación de denominación CHEBI:27369 por el diccionario Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) de entidades moleculares. Como se sabe bien en general, un ion dipolar o compuesto zwitteriónico es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. A veces, estos compuestos se denominan por la expresión "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque el último término se considera por aún otras fuentes como un nombre equivocado. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$, y existe en algunos medios (es este caso en medios neutros) en forma del ion dipolar $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$. Los iones dipolares, compuestos zwitteriónicos y sales internas en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de esta invención, como así se apreciaría en cualquier caso por los expertos en la materia. Como no hay necesidad de nombrar todas las realizaciones que reconocería un experto en la materia, no se dan explícitamente en este documento estructuras de los compuestos zwitteriónicos que están asociados con los compuestos de esta invención. Sin embargo, forman parte de las realizaciones de esta invención. No se proporcionan ejemplos adicionales a este respecto en este documento porque las interacciones y transformaciones en un medio dado que dan lugar a las diversas formas de un compuesto dado son conocidas por cualquier experto en la materia.

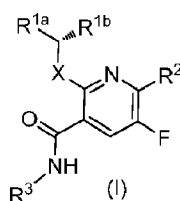
Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada en este documento, la selección de un resto particular a partir de una lista de posibles especies para una variable especificada no pretende definir la misma elección de la especie para la variable que aparece en otra parte. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de la especie a partir de una lista especificada es independiente de la elección de la especie para la misma variable en otra parte en la fórmula, salvo que se indique de otro modo.

A modo de un primer ejemplo sobre terminología de sustituyentes, si el sustituyente $\text{S}_{\text{ejemplo}}^1$ es uno de S_1 y S_2 , y el sustituyente $\text{S}_{\text{ejemplo}}^2$ es uno de S_3 y S_4 , entonces estas asignaciones se refieren a realizaciones de esta invención dadas de acuerdo con las elecciones de que $\text{S}_{\text{ejemplo}}^1$ es S_1 y $\text{S}_{\text{ejemplo}}^2$ es S_3 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}^1$ es S_1 y $\text{S}_{\text{ejemplo}}^2$ es S_4 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}^1$ es S_2 y $\text{S}_{\text{ejemplo}}^2$ es S_3 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}^1$ es S_2 y $\text{S}_{\text{ejemplo}}^2$ es S_4 , y equivalentes de cada una de dichas elecciones. La terminología más corta " $\text{S}_{\text{ejemplo}}^1$ es uno de S_1 y S_2 , y $\text{S}_{\text{ejemplo}}^2$ es uno de S_3 y S_4 " se usa en consecuencia en este documento por cuestiones de brevedad, pero no a modo de limitación. El primer ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se indica en términos genéricos, se entiende que ilustra las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en este documento.

Además, cuando se da más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las realizaciones de esta invención comprenden los diversos agrupamientos que pueden hacerse a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y equivalentes de las mismas. A modo de un segundo ejemplo sobre terminología de sustituyentes, si en este documento se describe que un sustituyente $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 , esta enumeración se refiere a realizaciones de esta invención para las que $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es S_1 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es S_2 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es S_3 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es uno de S_1 y S_2 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es uno de S_1 y S_3 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es uno de S_2 y S_3 ; $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es cualquier equivalente de cada una de estas elecciones. La terminología más corta " $\text{S}_{\text{ejemplo}}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 " se usa en consecuencia en este documento por cuestiones de brevedad, pero no a modo de limitación. El segundo ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se indica en términos genéricos, se entiende que ilustra las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en este documento.

La nomenclatura " $\text{C}_i\text{-C}_j$ " con $j > i$, cuando se aplica en este documento a una clase de sustituyentes, se entiende que se refiere a realizaciones de esta invención para las que todos de los varios miembros de carbono, de i a j incluyendo i y j , llevan a cabo independientemente. A modo de ejemplo, el término $\text{C}_1\text{-C}_3$ se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono (C_1), realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C_2) y realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C_3).

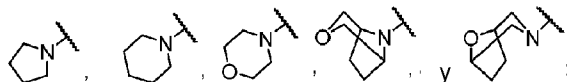
Realizaciones de esta invención incluyen compuestos de fórmula (I),



en donde

X se selecciona del grupo que consiste en: O, S y NR^a;

cuando X es NR^a; R^a es H o CH₃; o R^a y R^{1a} se juntan para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en:

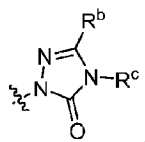


en donde el anillo heterocíclico está sustituido con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y Oalquilo C₁₋₆;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{1b} es CH₃ o CHF₂; o R^{1a} y R^{1b} se juntan para formar cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; oxetanilo; tetrahydrofuranoilo; y tetrahidropiranilo;

R² es

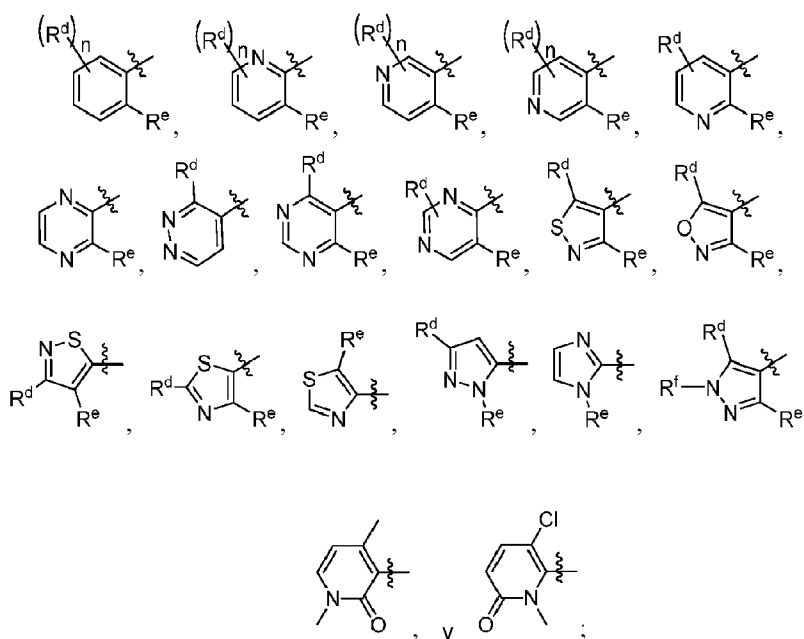


donde

R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C₁₋₆, Ohaloalquilo C₁₋₆ y Ocicloalquilo C₃₋₆;

R^c se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, alilo, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en:



R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃ y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH₃; N(CH₃)₂; OH; CN y Oalquilo C₁₋₆;

R^e se selecciona del grupo que consiste en: halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃ y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH₃; OH; Oalquilo C₁₋₆; y cicloalquilo C₃₋₆;

5 R^f se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃ y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; y haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH₃; y

n es 1 o 2;

10 o sales, isótopos, tautómeros, N-óxidos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

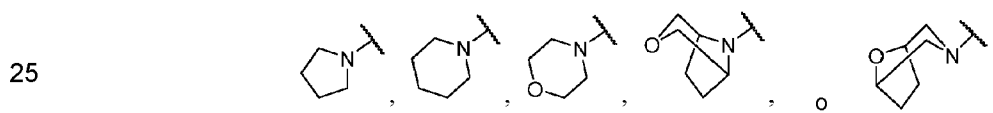
Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde X es O.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde X es S.

15 Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde X es NR^a, y R^a es H.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde X es NR^a, y R^a es CH₃.

20 Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde X es NR^a, donde R^a y R^{1a} se juntan para formar un anillo heterocíclico seleccionado de:



30 en donde el anillo heterocíclico está sustituido con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y Oalquilo C₁₋₄.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1a} es alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquilo C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄ sustituido con OH, u OCH₃; o cicloalquilo C₃₋₆.

35 Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1a} es CF₃.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1b} es CH₃ o CHF₂.

40 Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1a} y R^{1b} se juntan para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo cada uno sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄; oxetanilo; tetrahidrofuranoilo; y tetrahidropiranilo.

45



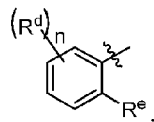
Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R² es donde

55 R^b es alquilo C₁₋₄ sustituido con OH, halo, CN, Oalquilo C₁₋₄, Ohaloalquilo C₁₋₄ u Ocicloalquilo C₃₋₆; y

R^c es alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.



Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R^2 es



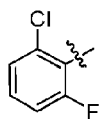
Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 es donde

R^d es H; halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; CN; u Oalquilo C_{1-4} ;

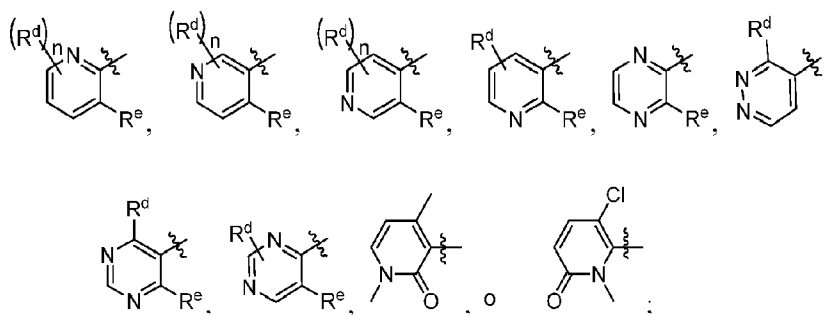
R^e es halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; o haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; y

n es 1 o 2.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 es:



Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 es:

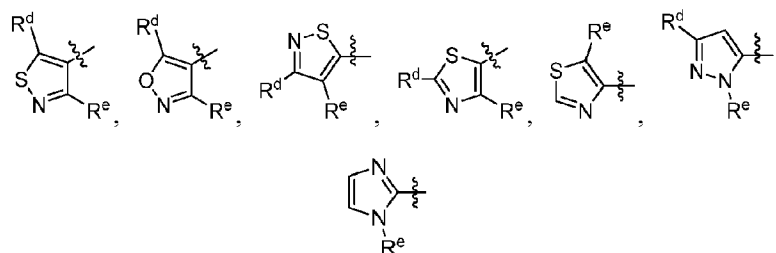


donde

R^d es H; halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; $N(CH_3)_2$; OH; CN; u Oalquilo C_{1-4} ;

R^e es halo; OH; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; Oalquilo C_{1-4} ; o haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; y n es 1 o 2.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 es ,



donde

5 R^d es H; halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; u Oalquilo C_{1-4} ;

R^e es halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} ; o haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; y

10 R^f es H; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; o haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 .

Una realización adicional de la presente invención es un compuesto seleccionado de los compuestos mostrados a continuación en la tabla 1, y sales, isótopos, N-óxidos, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Tabla 1

Ejemplo n.º	Denominación del compuesto
1	(S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
2	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluorofenil)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
3	(S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
4	(S)-N-(2-Cloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
5	(S)-N-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
6	(S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(3-(clorometil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
7	N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotinamida;
8	N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-(2,2,3,3-tetrafluorociclobutoxi)nicotinamida;
9	Racémica-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)nicotinamida;
10	(S)-N-(3-Cloropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
11	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
13	(S)-N-(2-(Difluorometil)-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
14	(S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
16	(S)-N-(3-Cloropiridazin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
17	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metilisotiazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
18	(S)-N-(2,4-Dimetilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
19	(S)-N-(3-Cloropirazin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
21	(S)-N-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

24	(S)-N-(3-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
25	(S)-N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
26	(S)-N-(4-Cloro-3-metilisotiazol-5-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
27	(S)-N-(4-Cloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
28	(S)-N-(3-Cloro-5-fluoropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
29	(S)-N-(3-Ciano-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
30	(S)-N-(3-Cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
31	(S)-N-(4-Bromo-3-metilisotiazol-5-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
32	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(5-metiltiazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
33	(S)-N-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
34	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metoxipirazin-2-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
35	(S)-N-(3,5-Dimetilisotiazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
36	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
37	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
38	(S)-N-(4-Cloro-6-metilpirimidin-5-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
39	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
40	(S)-N-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
41	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
42	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
43	(S)-N-(5,6-Dimetilpirimidin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
44	(S)-N-(2-Cloro-4-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
45	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metilisoxazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
46	(S)-N-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
47	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
48	(S)-N-(2-Cloro-5-metilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
49	(S)-N-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
50	(S)-N-(4-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
51	(S)-N-(2,5-Dimetilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
52	(S)-N-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
53	N-(1,4-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-piridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
54	(S)-N-(3-Cloropiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
55	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida;

56	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
57	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
58	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
59	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
60	(S)-N-(5-Cloro-6-metilpirimidin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
61	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
62	(S)-N-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
64	(S)-N-(3-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
65	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
66	(S)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
67	(S)-N-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
68	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
69	(S)-N-(2,4-Dicloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
70	(S)-N-(2-Etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
71	(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
72	(S)-N-(2-Cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
73	(S)-N-(1-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
74	(S)-N-(2-Cloro-5-cianofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
75	(S)-N-(2-Cloro-5-cianopiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
76	(S)-N-(4-(Dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
77	N-(2-Cloro-6-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
78	N-(2-Cloro-5-fluoro-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
79	N-(4-Cloro-2-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
80	N-(3-Cloro-1-metil-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
81	N-[2-(Difluorometil)-5-fluoro-4-piridil]-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
82	6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
83	N-(6-Cloro-2,3-dimetil-fenil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
84	N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(hidroximetil)-5-oxo-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida; y
85	6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(2-metoxi-3,5-dimetil-4-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
86	(S)-2-(5-(((2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-12-azanoil)carbonil)-3-fluoro-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-5-(fluorometil)-4-isopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
87	N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
88	N-(3-Cloro-2-metoxi-5-metil-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-isopropoxi-piridin-3-carboxamida;

89	N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(idrossimetil)-4-isopropil-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
90	N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-(2,2-difluoroetil)-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
91	N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(idrossimetil)-5-oss-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
93	N-(2,4-Dimetoxi-3-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
94	N-(4,6-Dimetoxipirimidin-5-il)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
95	6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-N-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-carboxamida;
96	N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
97	N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-isopropoxi-piridin-3-carboxamida;
98	N-(5-Cloro-2-metoxi-4-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
99	N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-5-oss-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
100	N-(3-Ciano-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
101	N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(3-idrossipropil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
102	N-(2-Cloro-4,5-dimetil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
103	6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(4-metoxi-2,6-dimetil-3-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
104	N-(3-Cloro-4-metoxi-2-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
105	N-(3-Cloro-4-etoxi-2-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
106	N-(2-Cloro-6-metoxi-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
107	N-(3-Cloro-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(3-idrossipropil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
108	N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-isopropoxi-piridin-3-carboxamida;
109	6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(3-metoxipiridazin-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
110	N-(5-Cloro-2-metoxi-3-metil-4-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
111	6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
112	N-[3-Cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
113	N-(6-Cloro-2-metoxi-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
114	6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(2-metoxi-4,6-dimetil-3-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
115	N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(2-idrossietil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
116	N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(2-idrossietil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
117	N-(3-Ciano-5-fluoro-2-metoxi-4-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
118	N-(3-Cloro-5-metoxi-2-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
119	N-(2,6-Dimetoxifenil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
120	6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(o-tolil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
121	6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(3-metoxi-5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;

122	N-(3,5-Dimetoxi-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
123	N-(3,5-Dicloro-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
124	N-[3-(Difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
125	6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(4-fluoro-2-metoxi-3-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
126	N-(4-Cloro-2-metoxi-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
127	(Racémica)-6-[4-etil-3-(1-hidroxietil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida; y
128	6-[4-Etil-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.

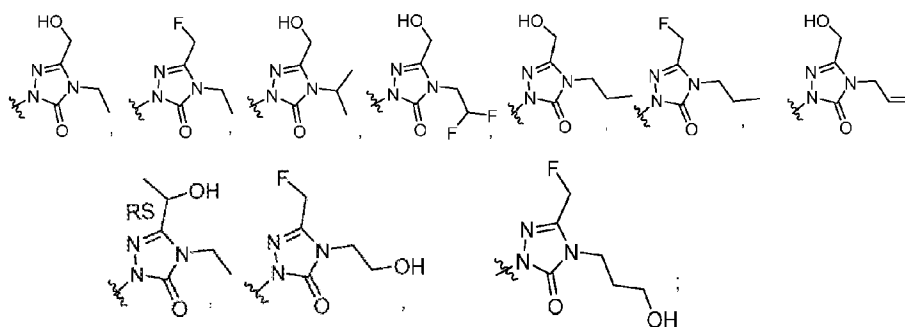
Una realización adicional de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(S)-N-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida; y
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(2-metoxi-3,5-dimetil-4-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 o sales, isótopos, tautómeros, N-óxidos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(S)-5-Fluoro-6-(3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 5-Fluoro-6-(3-(1-hidroxi-etil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida; y
 (S)-5-Fluoro-6-(3-(2-hidroxi-propan-2-il)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 o sales, isótopos, tautómeros, N-óxidos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R² es

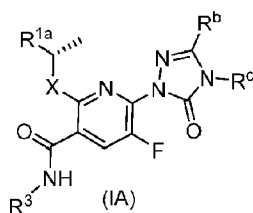


o sales, isótopos, tautómeros, N-óxidos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R^{1a} es CH₃; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IA):

5



10 en donde

X es O;

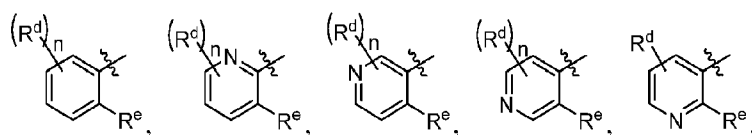
15 R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3 ; y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^b es alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C_{1-6} , Ohaloalquilo C_{1-6} y Ocicloalquilo C_{3-6} ;

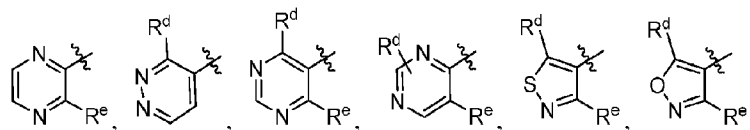
20 R^c se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con OH, alilo, haloalquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} ; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

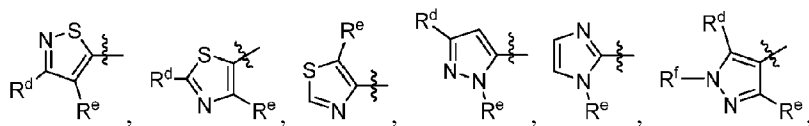
25



30

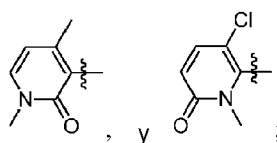


35



40

45



50 R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; $N(CH_3)_2$; OH; CN y Oalquilo C_{1-6} ;

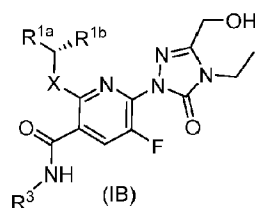
55 R^e se selecciona del grupo que consiste en: halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; OH; Oalquilo C_{1-6} ; y cicloalquilo C_{3-6} ;

60 R^f se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; y

n es 1 o 2.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IB):

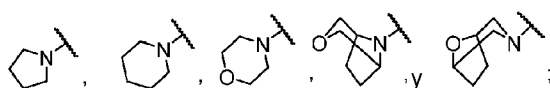
65



en donde

X se selecciona del grupo que consiste en: O, S y NR^a;

cuando X es NR^a; R^a es H o CH₃; o R^a y R^{1a} se juntan para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en:

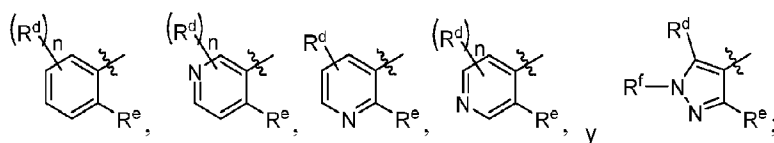


en donde el anillo heterocíclico está sustituido con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y Oalquilo C₁₋₆;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{1b} es CH₃ o CHF₂; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en:



donde

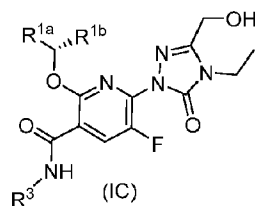
R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃ y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH₃; N(CH₃)₂; OH; CN y Oalquilo C₁₋₆;

R^e se selecciona del grupo que consiste en: halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃ y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH₃; OH; Oalquilo C₁₋₆; y cicloalquilo C₃₋₆;

R^f se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃ y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; y haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH₃; y

n es 1 o 2.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IC):

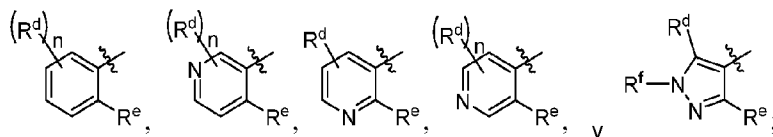


en donde

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3 ; y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{1b} es CH_3 o CHF_2 ; o R^{1a} y R^{1b} se juntan para formar cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; oxetanilo; tetrahydrofuranoilo; y tetrahidropiranilo; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en:



donde

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; $N(CH_3)_2$; OH; CN y Oalquilo C_{1-6} ;

R^e se selecciona del grupo que consiste en: halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; OH; Oalquilo C_{1-6} ; y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^f se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; y

n es 1 o 2.

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IA), en donde R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; o cicloalquilo C_{3-6} .

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IB), en donde R^d y R^e son cada uno independientemente halo, alquilo C_{1-4} y Oalquilo C_{1-4} .

Una realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IC), en donde R^{1a} y R^{1b} se juntan para formar cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados del grupo que consiste en: F, OH, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; oxetanilo; tetrahydrofuranoilo; o tetrahidropiranilo.

También dentro del alcance de la invención están enantiómeros y diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) (así como fórmulas (IA), (IB) y (IC)). También dentro del alcance de la invención están sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) (así como fórmulas (IA), (IB) y (IC)).

También dentro del alcance de la invención están variantes isotópicas de compuestos de fórmula (I) (así como fórmulas (IA), (IB) y (IC)), tales como, por ejemplo, compuestos deuterados de fórmula (I). También dentro del alcance de la invención están las sales, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de las variaciones isotópicas de los compuestos de fórmula (I) (así como fórmulas (IA), (IB) y (IC)).

Aunque los compuestos de realizaciones de la presente invención (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables) pueden administrarse en solitario, en general se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vía pretendida de administración y la práctica farmacéutica y veterinaria convencional.

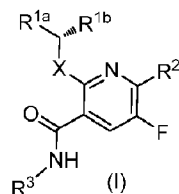
Por tanto, realizaciones particulares de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden compuestos de fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente farmacéuticamente aceptable y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. A modo de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) pueden

mezclarse con cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente solubilizante adecuado, y combinaciones de los mismos.

Una realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de fórmula (I), y sales, isótopos, tautómeros, N-óxidos, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con cualquier realización descrita en este documento; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende:

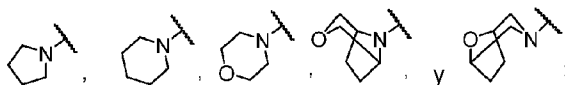
(A) una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula (I)



en donde

X se selecciona del grupo que consiste en: O, S y NR^a;

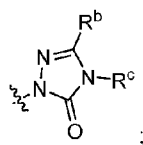
cuando X es NR^a; R^a es H o CH₃; o R^a y R^{1a} se juntan para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en:



en donde el anillo heterocíclico está sustituido con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y Oalquilo C₁₋₆;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{1b} es CH₃ o CHF₂; o R^{1a} y R^{1b} se juntan para formar cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; oxetanilo; tetrahydrofuranoilo; y tetrahidropiranilo; R² es

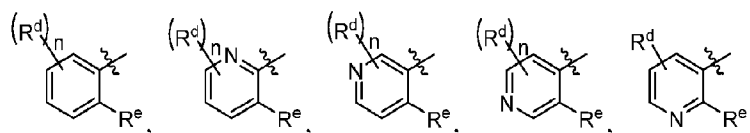


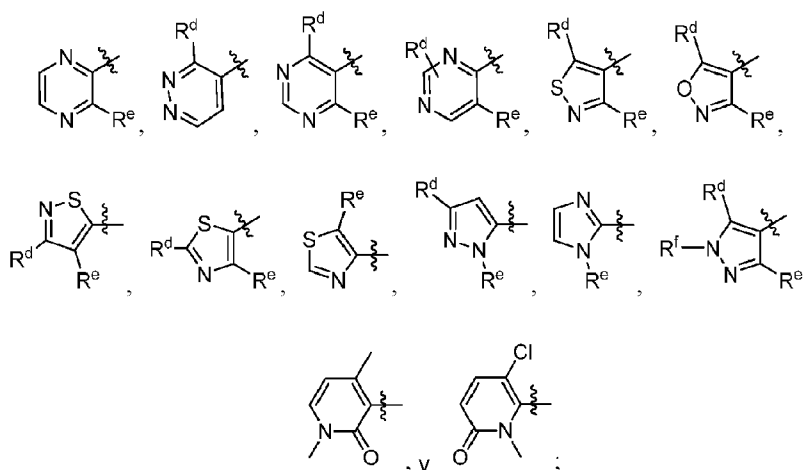
donde

R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C₁₋₆, Ohaloalquilo C₁₋₆ y Ocicloalquilo C₃₋₆;

R^c se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, alilo, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en:





R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; $N(CH_3)_2$; OH; CN y Oalquilo C_{1-6} ;

R^e se selecciona del grupo que consiste en: halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; OH; Oalquilo C_{1-6} ; y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^f se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; y

n es 1 o 2;

o sales, isótopos, tautómeros, N-óxidos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I);

y (B) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto mostrado en la tabla 1 (por ejemplo, un compuesto seleccionado de los ejemplos 1-128), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del compuesto de la tabla 1, un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto de la tabla 1, o un metabolito farmacéuticamente activo del compuesto de la tabla 1; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Formas farmacéuticas orales sólidas tales como comprimidos o cápsulas, que contienen uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en al menos una forma farmacéutica de una vez, según lo apropiado. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación mantenida.

Formas orales adicionales en que pueden administrarse los compuestos de la presente invención incluyen elixires, soluciones, jarabes y suspensiones; conteniendo cada uno opcionalmente agentes aromatizantes y agentes colorantes.

Como alternativa, uno o más compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por inhalación (intratraqueal o intranasal) o en forma de un supositorio o pesario, o pueden aplicarse de forma tópica en forma de una loción, solución, crema, pomada o polvo espolvoreable. Por ejemplo, pueden incorporarse en una crema que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También pueden incorporarse, a una concentración entre aproximadamente un 1 % y aproximadamente un 10 % en peso de la crema, en una pomada que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en un cera o base de parafina blanda junto con cualquier estabilizante y conservante que pueda requerirse. Un medio alternativo de administración incluye administración transdérmica usando un parche cutáneo o transdérmico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (así como los compuestos de la presente invención en solitario) también pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intracavernosa, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intratecal. En este caso, las composiciones también incluirán al menos uno de un vehículo adecuado, un excipiente adecuado y un diluyente adecuado.

Para administración parenteral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales y monosacáridos para hacer que la solución sea isotónica con la sangre.

- 5 Para administración bucal o sublingual, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma de comprimidos o pastillas, que pueden formularse de manera convencional.

10 A modo de ejemplo adicional, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos de fórmula (I) como ingrediente activo pueden prepararse mezclando el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas de formulación farmacéutica convencionales. El vehículo, excipiente y diluyente pueden adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral, etc.). Por tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, los vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como polvos, 15 cápsulas y comprimidos, los vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen almidones, glúcidos, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse opcionalmente con sustancias tales como glúcidos, o pueden recubrirse entéricamente para modular el sitio principal de absorción y disgregación. Para administración parenteral, el vehículo, excipiente y diluyente habitualmente incluirán agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad y conservación de la composición. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados tales como solubilizantes y conservantes.

25 De acuerdo con realizaciones particulares, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo puede comprender un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg, o cualquier cantidad o intervalo particular en el mismo, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo particular en el mismo o, más particularmente, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o intervalo particular en el mismo, de ingrediente activo en una pauta de aproximadamente 1 a aproximadamente (4x) al día para un ser humano promedio (70 kg); aunque es evidente para un experto en la materia que la cantidad terapéuticamente eficaz para un compuesto de fórmula (I) variará según las enfermedades, síndromes, afecciones y trastornos que se estén tratando.

35 Para administración oral, una composición farmacéutica puede proporcionarse en forma de uno o más comprimidos que contienen aproximadamente 1,0, aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250 o aproximadamente 500 miligramos de un compuesto de fórmula (I).

40 Una realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral, que comprende un compuesto de fórmula (I) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg.

Ventajosamente, un compuesto de fórmula (I) puede administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse dosis divididas de dos, tres y (4x) al día.

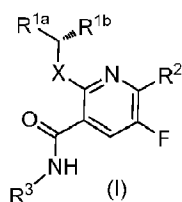
45 Las dosificaciones óptimas de un compuesto de fórmula (I) a administrar pueden determinarse fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la potencia de la preparación y el avance de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno. Además, factores asociados con el sujeto particular que se esté tratando, incluyendo el sexo del sujeto, la edad, el peso, la dieta y el tiempo de administración, provocarán la necesidad de ajustar la dosis para conseguir un nivel terapéutico apropiado y el efecto terapéutico deseado. Las dosificaciones anteriores, por tanto, son ejemplares del caso promedio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en donde se justifiquen intervalos mayores o menores de dosificación, y estas están dentro del alcance de esta invención.

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y pautas posológicas anteriores o por medio de las composiciones y pautas posológicas establecidas en la técnica siempre que el uso de un compuesto de fórmula (I) se administre a un sujeto que lo necesite.

55 De acuerdo con realizaciones particulares, uno o más compuestos de fórmula (I) son útiles en métodos para tratar, mejorar y/o prevenir una enfermedad, un síndrome, una afección o un trastorno que se ve afectado por la inhibición de la actividad enzimática de DHODH.

60 Una realización adicional de la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I), por ejemplo, al inhibir la actividad enzimática de la dihidroorotato oxigenasa, en el tratamiento de trastornos como trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios o cáncer;

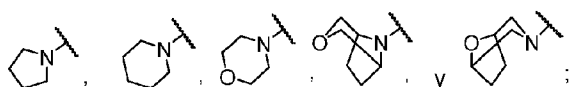
65



en donde

X se selecciona del grupo que consiste en: O, S y NR^a;

cuando X es NR^a; R^a es H o CH₃; o R^a y R^{1a} se juntan para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en:

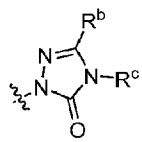


en donde el anillo heterocíclico está sustituido con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y Oalquilo C₁₋₆;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{1b} es CH₃ o CHF₂; o R^{1a} y R^{1b} se juntan para formar cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; oxetanilo; tetrahydrofuranoilo; y tetrahidropiranoilo;

R² es

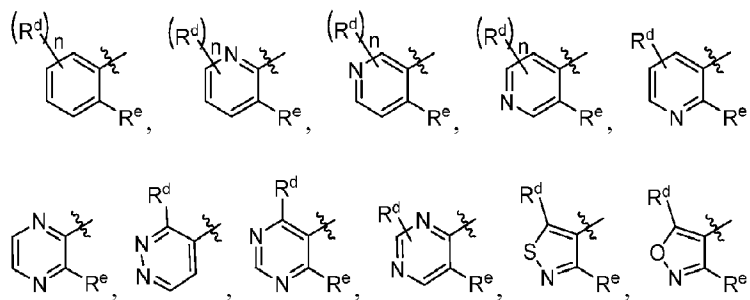


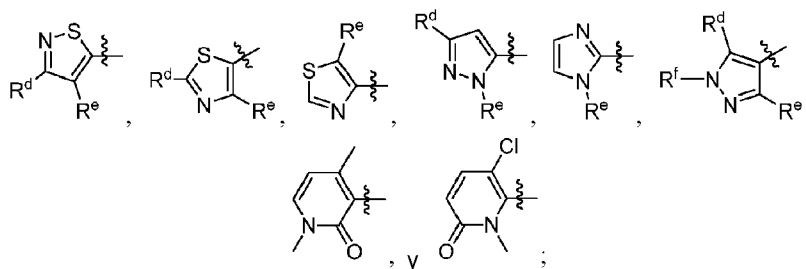
donde

R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C₁₋₆, Ohaloalquilo C₁₋₆ y Ocicloalquilo C₃₋₆;

R^c se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, alilo, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en:





R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃ y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH₃; N(CH₃)₂; OH; CN y Oalquilo C₁₋₆;

R^e se selecciona del grupo que consiste en: halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃ y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH₃; OH; Oalquilo C₁₋₆; y cicloalquilo C₃₋₆;

R^f se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃ y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; y haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH₃; y

n es 1 o 2;

o sales, isótopos, tautómeros, N-óxidos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una subrealización del mismo, para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica, que comprende inhibir o alterar la actividad enzimática de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), y que comprende poner en contacto la DHODH con dicho compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una subrealización del mismo, inhibiendo de ese modo o alterando de otro modo la actividad enzimática de la DHODH, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario o cáncer.

Una realización adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones médicas mediadas o afectadas de otro modo por la actividad enzimática de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), que comprende administrar dicho compuesto de fórmula (I) a un sujeto que lo necesita.

Como se usa en este documento, la expresión "inhibidor de la DHODH" puede referirse a un agente que inhibe o reduce la actividad de la DHODH.

En una realización, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" (o "cantidad eficaz") se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la actividad enzimática de la DHODH; o (ii) asociada con la actividad enzimática de la DHODH; o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anómala) de la enzima DHODH; o (2) reducir o inhibir la actividad de la enzima DHODH; o (3) reducir o inhibir la expresión de la DHODH; o (4) modificar los niveles de proteína de la DHODH. Sin limitarse a teoría particular alguna, se cree que los inhibidores de la DHODH actúan inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos, detienen el ciclo celular o alterando la glucosilación postraducciona de las proteínas implicadas en la regulación de la diferenciación mieloide dentro de las células tumorales progenitoras.

Una realización adicional de la invención es al menos un compuesto seleccionado de compuestos de fórmula (I) (así como fórmulas (IA), (IB) y (IC), tal como un compuesto de la tabla 1), enantiómeros y diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) (así como fórmulas (IA), (IB) y (IC), tal como un compuesto de la tabla 1), variaciones isotópicas de los compuestos de fórmula (I) (así como fórmulas (IA), (IB) y (IC), tal como un compuesto de la tabla 1), y sales farmacéuticamente aceptables de todos los anteriores, para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica mediada o afectada de otro modo por la actividad enzimática de la DHODH, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de dichos compuestos de fórmula (I) (así como fórmulas (IA), (IB) y (IC), tal como un compuesto de la tabla 1), enantiómeros y diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) (así como fórmulas (IA), (IB) y (IC), tal como un compuesto de la tabla 1), variaciones isotópicas de los compuestos de fórmula (I) (así como fórmulas (IA), (IB) y (IC), tal como un compuesto de la tabla 1), y sales farmacéuticamente aceptables de todos los anteriores, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno inflamatorio,

un trastorno autoinmunitario o cáncer. Indicado de otro modo, de acuerdo con una realización, al menos un compuesto seleccionado de compuestos de fórmula (I) (así como fórmulas (IA), (IB) y (IC), tal como un compuesto de la tabla 1), para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica comprende inhibir o alterar de otro modo la actividad enzimática de la dihidroorotato oxigenasa en el sujeto al administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de dichos compuestos de fórmula (I) (así como fórmulas (IA), (IB) y (IC), tal como un compuesto de la tabla 1), en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario o cáncer.

En otra realización, los inhibidores de la DHODH de la presente invención puede usarse para el tratamiento de enfermedades inmunológicas que incluyen, aunque sin limitación, trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, por ejemplo, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, gastritis, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa, pancreatitis, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, esclerosis múltiples, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, fiebre reumática, gota, rechazo de órgano o trasplante, rechazo crónico de aloinjerto, enfermedad aguda o crónica de injerto contra hospedador, dermatitis incluyendo atópica, dermatomiositis, psoriasis, enfermedad de Behcet, uveítis, miastenia grave, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Sjogren, trastornos ampollosos, síndromes de vasculitis mediados por anticuerpo, vasculitis por completo inmunitario, trastornos alérgicos, asma, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística, neumonía, enfermedades pulmonares incluyendo edema, embolia, fibrosis, sarcoidosis, hipertensión y enfisema, silicosis, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad BENTA, beriliosis y polimiositis.

Como se usa en este documento, salvo que se indique de otro modo, el término "afectar" o "afectado" (cuando se refiere a una enfermedad, trastorno o afección médica que se ve afectada por la inhibición o alteración de la actividad enzimática de la DHODH) incluye una reducción en la frecuencia y/o gravedad de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno; y/o incluye la prevención del desarrollo de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno o el desarrollo de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno.

Una realización adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto de fórmula (I), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con una realización, el cáncer se selecciona de, aunque sin limitación, linfomas, leucemias, carcinomas y sarcomas.

Una realización adicional de la descripción proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de uno o más tipos de cáncer.

De acuerdo con realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (I), o una sal, isótopo, N-óxido, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento descrito en este documento se refiere al tratamiento de cáncer, en donde el cáncer se selecciona de, aunque sin limitación:

leucemias incluyendo, aunque sin limitación, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia de linfocitos T (aguda), leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia mielomonocítica bisfenotípica B, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia linfocítica granular grande, leucemia de plasmocitos, y también síndrome mielodisplásico (MDS), que puede desarrollarse en una leucemia mielógena aguda,

linfomas incluyendo, aunque sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano (NHL), linfoma T no hodgkiniano (T-NHL), subtipos de NHL tales como linfoma difuso de células grandes (DLBCL), DLBCL de linfocitos B activados, DLBCL de linfocitos B del centro germinal, linfoma con mutación doble y linfoma de expresor doble; linfoma anaplásico de células grandes, linfoma marginal de linfocitos B y linfoma primario de linfocitos B mediastinales, linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, tricoleucemia, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfoplasmático, linfoma B-linfoblástico precursor, linfoma del sistema nervioso central, linfoma linfocítico pequeño (SLL) y leucemia linfocítica crónica (CLL); NHL de linfocitos T tal como linfoma/leucemia T-linfoblástica precursora, linfoma de linfocitos T periféricos (PTCL), linfoma de linfocitos T cutáneos (CTCL), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, linfoma extranodal de linfocitos T citolíticos naturales, linfoma de linfocitos T de tipo enteropatía, linfoma de linfocitos T similar a paniculitis subcutánea, linfoma anaplásico de células grandes;

sarcomas incluyendo, aunque sin limitación, sarcoma del tejido blando, gliosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomiosarcoma;

y

otros cánceres, tales como tumores sólidos incluyendo, aunque sin limitación, cáncer de mama, carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, gliosarcoma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer pulmonar, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y sarcoma.

En una realización, los cánceres que pueden beneficiarse de un tratamiento con inhibidores de la DHODH de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, linfomas, leucemias, carcinomas y sarcomas, por ejemplo, linfoma no hodgkiniano, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma de la zona marginal, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, mieloma múltiple, cerebrales (gliomas), glioblastomas, cáncer de mama, cáncer colorrectal/de colon, cáncer de próstata, cáncer pulmonar, incluyendo no microcítico, cáncer gástrico, cáncer endometrial, melanoma, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma escamocelular, cáncer de ovario, sarcoma, osteosarcoma, cáncer de tiroides, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer testicular, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, meduloblastoma, neuroblastoma, cáncer cervicouterino, cáncer renal, cáncer urotelial, cáncer vulvar, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivales, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca y GIST (tumor estromal gastrointestinal).

En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con uno o más agentes medicinales distintos, más particularmente con uno o más agentes antineoplásicos, por ejemplo, agentes quimioterápicos, antiproliferativos o inmunomoduladores, o con adyuvantes en tratamiento del cáncer, por ejemplo, agentes inmunosupresores o antiinflamatorios. Ejemplos no limitantes adicionales de agentes antineoplásicos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen compuestos biológicos, tales como anticuerpos monoclonales (por ejemplo, que median la función efectora tras la unión a antígenos asociados a células cancerosas, o bloquean la interacción de un receptor expresado en células cancerosas con un ligando soluble o unido a la célula), anticuerpos biespecíficos que mediante la redirección de los inmunocitos, etc. De acuerdo con una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad eficaz de uno o más agentes antineoplásicos adicionales se usan en el tratamiento del cáncer, en donde el compuesto de la presente invención y el uno o más agentes antineoplásicos adicionales se administran simultáneamente (por ejemplo, como parte de la misma composición farmacéutica) o secuencialmente. De acuerdo con una realización, una composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (por ejemplo, seleccionado de compuestos de fórmula (I), tal como un compuesto mostrado en la tabla 1, sales, isótopos, tautómeros, N-óxidos, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo), una cantidad eficaz de uno o más agente antineoplásicos adicionales y, opcionalmente, uno o más excipientes.

Una realización adicional de la descripción proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o sales, isótopos, tautómeros, N-óxidos, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, como parte de pautas quimioterápicos para el tratamiento de cánceres, linfomas y leucemias en solitario o en combinación con compuestos antitumorales clásicos bien conocidos por los expertos en la materia.

Métodos sintéticos generales

Se describirán ahora compuestos ejemplares útiles en métodos de la invención por referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos de este documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de modo que los sustituyentes finalmente deseados se llevarán a través del esquema de reacción con o sin protección según lo apropiado para producir el producto deseado. Como alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que puede llevarse a través del esquema de reacción y remplazarse según lo apropiado con el sustituyente deseado. Salvo que se especifique de otro modo, las variables son como se definen anteriormente en referencia a la fórmula (I). Las reacciones pueden realizarse entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden realizarse en recipientes de presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva, particularmente los esquemas y ejemplos, son como sigue:

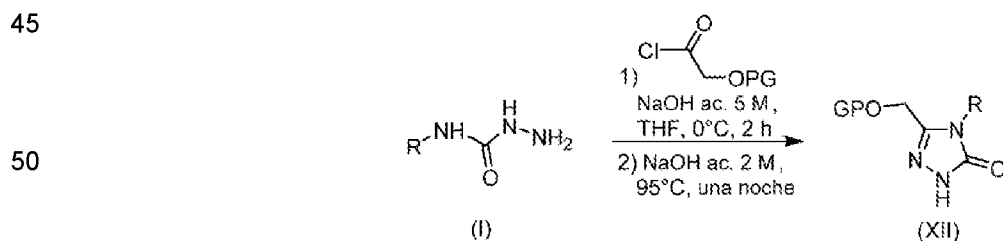
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético glacial
ac.	acuoso
Bn o Bzl	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
conc.	concentrado
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexil-carbodiimida
DCM	diclorometano

	DIPEA o DIEA	diisopropiletilamina
	DMA	dimetilanilina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	dimetoxietano
5	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
	EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	ESI	ionización por electronebulización
10	EtOAc o EA	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	GCMS	cromatografía de gases-espectrometría de masas
	h o h(s)	hora u horas
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
15	KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeOH	metanol
	MHz	megahercio
	Min	minuto o minutos
20	MS	espectrometría de masas
	NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sodio
	RMN	resonancia magnética nuclear
	PE	éter de petróleo
	RP	fase inversa
25	ta o TA	temperatura ambiente
	R _t	tiempo de retención
	S	segundo o segundos
	TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilclorosilano
	TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
30	TES	trietsililano
	TIPS	triisopropilsilano
	TEA o Et ₃ N	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
35	TLC	cromatografía de capa fina
	TMED	tetrametiletildiamina

Ejemplos preparatorios

- 40 Se describirán ahora compuestos ejemplares útiles en métodos de la invención por referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen.

ESQUEMA 1

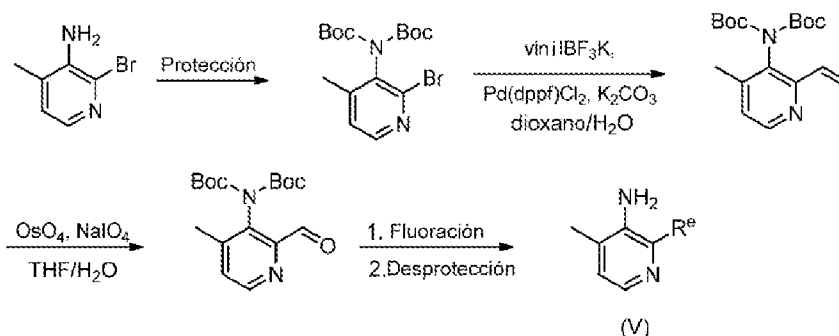


- 55 De acuerdo con el esquema 1, hidrazina carboxamidas (I), donde R es alilo, alquilo o haloalquilo, pueden hacerse reaccionar con un cloruro de 2-(hidroxi)acetilo adecuadamente protegido, donde el hidroxi se protege con un grupo protector adecuado (PG) tal como bencilo, en presencia de una base adecuada tal como NaOH, LiOH, TEA, *N,N*-diisopropiletilamina y similares, a una temperatura de aproximadamente 0 °C. Las hidrazina carboxamidas (I) pueden prepararse por reacción de aminas, H₂N-R, con reactivos de carbamitación tales como fosgeno, cloroformiato de 4-nitrofenilo y posterior combinación con hidrazina. La posterior ciclación se consigue en presencia de una base adecuada tal como NaOH, LiOH, TEA, *N,N*-diisopropiletilamina y similares; a una temperatura de aproximadamente 95 °C; durante un periodo de aproximadamente 18 a 24 h; para proporcionar 4-alil-5-((benciloxi)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

65 ESQUEMA 2

5

10



15

20

25

De acuerdo con el esquema 2, la protección con Boc de 2-bromo-4-metilpiridin-3-amina, por tratamiento con anhídrido de Boc usando 4-dimetilaminopiridina como aditivo, en un disolvente adecuado tal como EtOAc, DCM, THF y similares, proporciona 3-[di(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-bromo-4-metilpiridina. La 3-[di(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-bromo-4-metilpiridina se trata con boronato de vinilo, y se somete a condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki tales como Pd(dppf)Cl₂[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) catalítico, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), precatalizador XPhos de 2.^a generación, cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)]paladio (II) o similares, preferiblemente Pd(dppf)Ch, y un aditivo de base tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, NaOH, TEA o similares, preferiblemente K₂CO₃, en un disolvente adecuado tal como agua, dioxano, THF o mezcla de los mismos, para proporcionar 3-[di(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-vinil-4-metilpiridina. La 3-[di(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-vinil-4-metilpiridina se oxida por tratamiento con tetróxido de osmio y NaIO₄, en un disolvente adecuado tal como THF, agua o una mezcla de los mismos, para proporcionar 3-[di(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-formil-4-metilpiridina. La 3-[di(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-formil-4-metilpiridina se hace reaccionar con un agente de fluoración electrófilo tal como trifluoruro de dietilaminoazufre, en presencia de etanol, en un disolvente adecuado tal como DCM, THF y similares, para proporcionar el intermedio difluorometilo que posteriormente se trata con un ácido tal como HCl, en un disolvente tal como dioxano, para proporcionar un compuesto de fórmula (V), donde R^e es CF₂H.

30

ESQUEMA 3

35

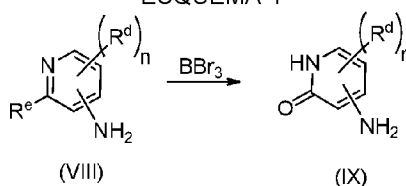


40

De acuerdo con el esquema 3, un compuesto de amina de fórmula (VI) se clora con N-clorosuccinimida; en un disolvente adecuado tal como DMF, MeCN y similares; durante un periodo de 30 minutos a 18 horas; para proporcionar un compuesto de fórmula (VII) donde R^e es metoxi o cloro, y R^d es hidrógeno, fluoro o cloro.

45

ESQUEMA 4



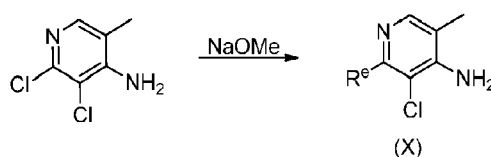
50

De acuerdo con el esquema 4, un compuesto de amina de fórmula (VIII); donde R^d es independientemente hidrógeno o cloro, R^e es OCH₃, y n es 1 o 2; se desmetila usando BBr₃ en un disolvente adecuado tal como dicloroetano, diclorometano, THF y similares, durante un periodo de 18 h; a 0 °C hasta 80 °C para proporcionar un compuesto de fórmula (IX).

55

ESQUEMA 5

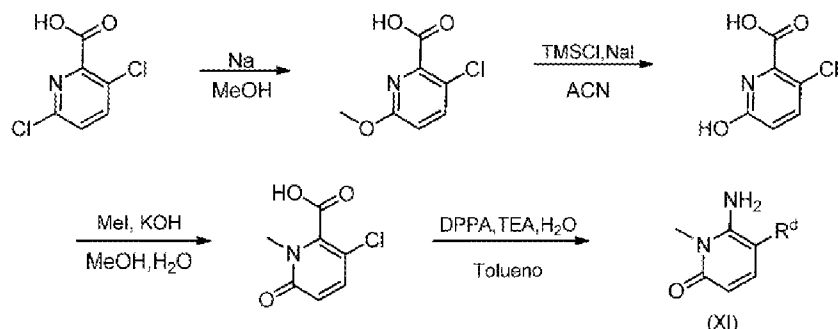
60



65

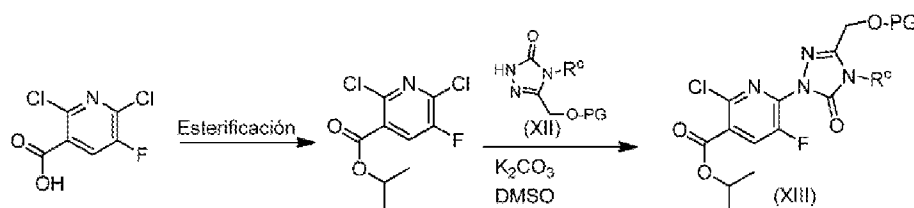
De acuerdo con el esquema 5, 2,3-dicloro-5-metilpiridin-4-amina se trata con metóxido de sodio, en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura tal como 120 °C, para proporcionar un compuesto de fórmula (X) donde R^e es OCH₃.

ESQUEMA 6



De acuerdo con el esquema 6, ácido 3,6-dicloropicolínico se hace reaccionar con metóxido de sodio, en un disolvente adecuado tal como MeOH y similares, durante un periodo de 36 h, a una temperatura tal como 100 °C, para producir ácido 3-cloro-6-metoxipicolínico. El ácido 3-cloro-6-metoxipicolínico se hace reaccionar con un agente de desmetilación tal como clorotrimetilsilano y yoduro de sodio, en un disolvente adecuado tal como MeCN, THF y similares, durante un periodo de 12 h, a una temperatura de aproximadamente 80 °C, para producir ácido 3-cloro-6-hidroxipicolínico. El ácido 3-cloro-6-hidroxipicolínico se N-metila usando un reactivo tal como yoduro de metilo, una base tal como hidróxido de potasio, y similares, en un disolvente adecuado tal como MeOH, agua o una mezcla de los mismos, a una temperatura de 80 °C, durante un periodo de 1 h, para producir ácido 3-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico. El ácido 3-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico se trata con difenilfosforilazida, una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como tolueno, a una temperatura tal como 80 °C, para producir un compuesto de fórmula (XI), donde R^d es Cl.

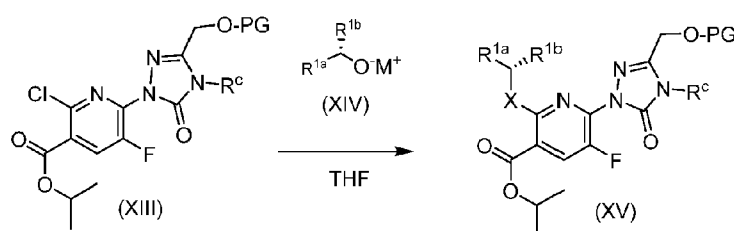
ESQUEMA 7



De acuerdo con el esquema 7, cloruro de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinoilo se prepara a partir de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico disponible en el mercado o accesible sintéticamente, usando cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en presencia de una cantidad catalítica de DMF, en un disolvente adecuado tal como un disolvente apolar aprótico tal como diclorometano (DCM), tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (ACN, MeCN), tolueno y similares, a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente. La posterior reacción de cloruro de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinoilo con un alcohol tal como isopropanol, metanol o etanol, preferiblemente isopropanol; en un disolvente adecuado tal como THF, dimetilformamida (DMF) o ACN produce 2,6-dicloronicotinato de isopropilo.

La reacción de 2,6-dicloronicotinato de isopropilo con compuestos de fórmula (XII) nucleófilos disponibles en el mercado o accesibles sintéticamente; tales como triazolonas protegidas adecuadamente, donde PG se selecciona de: bencilo, 4-metoxibencilo o a alquil o arilsilano tal como TBDPS, TBS, TES o TIPS; en presencia de una base tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, trietilamina y similares; en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido (DMSO), DMF, THF, ACN y similares; produce un compuesto de fórmula (XIII). En un método preferido, PG es bencilo y R^c es alquilo C₁₋₆.

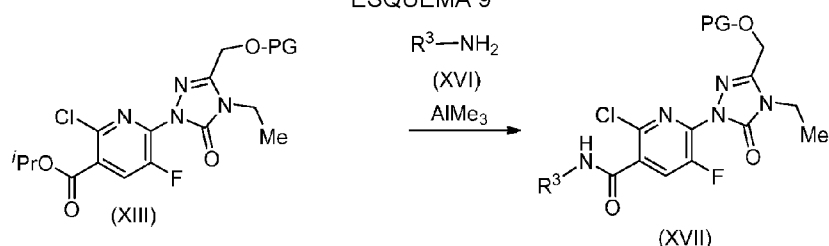
ESQUEMA 8



De acuerdo con el esquema 8, una sal de alcóxido de fórmula (XIV) se prepara por tratamiento de un alcohol adecuado tal como (S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, (R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, isopropanol, ciclobutanol, preferiblemente (S)-

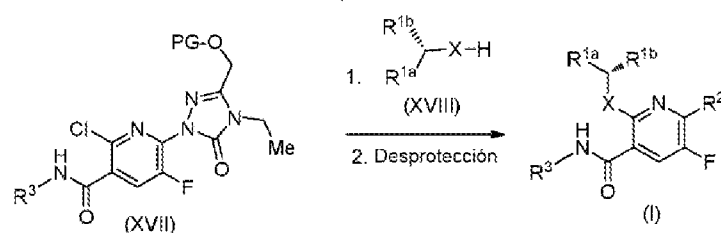
1,1,1-trifluoropropan-2-ol; con una base adecuada tal como NaH, KHMDS, LiHMDS o NaHMDS, preferiblemente KHMDS; en un disolvente adecuado tal como THF, DMF o ACN, preferiblemente THF. La posterior reacción de una sal de alcóxido de fórmula (XIV), con un compuesto de fórmula (XIII), en un disolvente adecuado tal como en un disolvente tal como THF, DMF o ACN, preferiblemente THF; proporciona un compuesto de fórmula (XV), donde X es O, PG es bencilo, R^{1a} es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, R^{1b} es alquilo C₁₋₆ y R^c es alquilo C₁₋₆. Un compuesto de fórmula (XV), donde X es O y R^{1a} es alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; y cicloalquilo C₃₋₆; R^{1b} es CH₃ o CHF₂; o R^{1a} y R^{1b} se juntan para formar cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido independientemente con uno o dos miembros seleccionados cada uno del grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; oxetanilo; tetrahidrofuranoilo; y tetrahidropiraniilo; y R^c es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ puede prepararse de manera análoga a métodos descritos previamente a partir de un compuesto de fórmula (XIII).

ESQUEMA 9

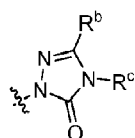


De acuerdo con el esquema 9, un compuesto de fórmula (XVI) donde R³ es 2-cloro-6-fluorofenilo; se hace reaccionar con trimetilaluminio; en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tolueno o una mezcla de los mismos; la solución resultante se combina con un compuesto de fórmula (XIII); para proporcionar un compuesto de fórmula (XVII). Los compuestos de fórmula (XVII) también pueden prepararse a partir de aminas de fórmula (XVI), donde R³ es como se define en la reivindicación 1, empleando los procedimientos como se describen previamente.

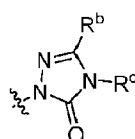
ESQUEMA 10



De acuerdo con el esquema 10, un compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar con un nucleófilo disponible en el mercado o accesible sintéticamente de fórmula (XVIII), donde X es O, S o NR^a, y R^{1a} y R^{1b} son como se definen en la reivindicación 1; en presencia o ausencia de base adecuada tal como LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, trietilamina y similares; en un disolvente adecuado tal como THF, DMSO, DMF, DMA, N-metil-2-pirrolidona (NMP), ACN y similares; seguido de desprotección posterior del grupo protector PG, empleando metodologías establecidas, tales como las descritas en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3.^a ed., John Wiley & Sons, 1999; para producir un compuesto de fórmula (I).



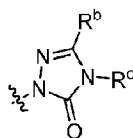
Un compuesto de fórmula (I), donde R² es y R^b es CH₂OH, se flaura con un agente de fluoración tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), y similares, en un disolvente adecuado tal como DCM, y similares, a temperaturas que varían de 0 °C a 50 °C, durante un periodo de 2-16 h, para proporcionar un compuesto de fórmula (I) donde R² es



y R^b es CH₂F.

Un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es

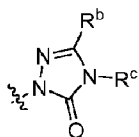
5



10

y R^b es CH_2OH , se clora empleando cloruro de tionilo, en un disolvente adecuado tal como benceno y similares, a temperaturas que varían de 0°C a 50°C , durante un periodo de 2-16 h, para proporcionar un compuesto de fórmula (I) donde R^2 es

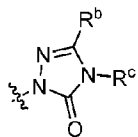
15



20

y R^b es CH_2Cl .
Un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es

25



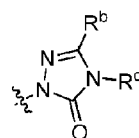
30

y R^b es CH_2OH se hace reaccionar con metóxido de sodio, en un disolvente adecuado tal como MeOH, a una temperatura que varía de t_a a 65°C , para proporcionar un compuesto de fórmula (I) donde R^2 es temperatura que

35

y R^b es CH_2OCH_3 .
Un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es

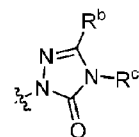
40



45

y R^b es CH_2OH se hace reaccionar con un agente oxidante tal como KMnO_4 , MnO_2 , peryodinano de Des Martin y similares; en un disolvente adecuado tal como acetona, DCM, DMF y similares; a temperaturas que varían de 0°C a temperatura ambiente; durante un periodo de aproximadamente 5 minutos a 16 horas para proporcionar un derivado ácido. El ácido se convierte en la amida de Weinreb, por métodos conocidos por un experto en la materia, empleando clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, base tal como trietilamina o similares, y un agente de amidación tal como HATU, o similares, para proporcionar un derivado de amida de Weinreb. Además, la amida de Weinreb puede tratarse con un reactivo de Grignard, tal como bromuro de metilmagnesio, por ejemplo, para producir una cetona que se reduce posteriormente con un agente reductor adecuado, tal como NaBH_4 o similares; en un disolvente adecuado, tal como MeOH, EtOH o similares; para producir el alcohol secundario de fórmula (I), donde R^2 es

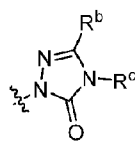
55



60

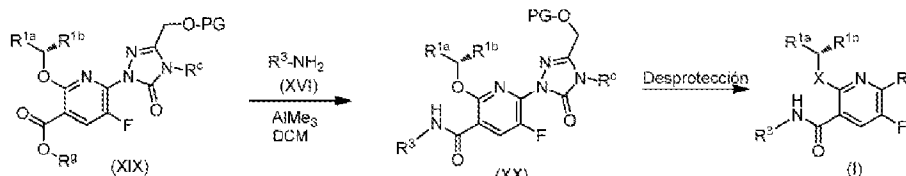
y R^b es $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$. Como alternativa, la cetona puede tratarse posteriormente con otro reactivo de Grignard, tal como MeMgBr , para proporcionar el alcohol terciario de fórmula (I), donde R^2 es

65



y R^b es C(CH₃)₂OH.

ESQUEMA 11



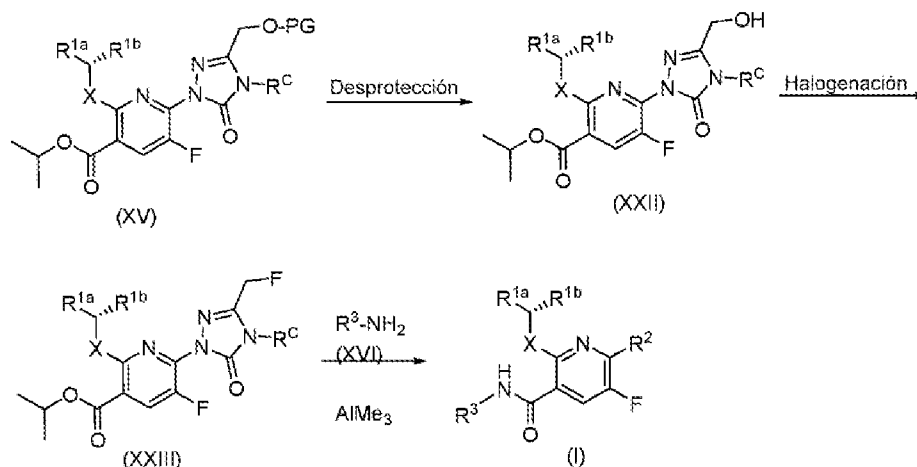
De acuerdo con el esquema 11, un compuesto de amina de fórmula (XVI) donde R³ es como se define en la reivindicación 1, se combina con trimetilaluminio; en un disolvente tal como tolueno, diclorometano y similares; durante un periodo de 15 minutos a 4 horas, preferiblemente 30 min; y después se combina posteriormente con un compuesto de fórmula (XIX), donde R^a es alquilo C₁₋₄, para proporcionar un compuesto de fórmula (XX), donde PG es bencilo; R^{1a} es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; R^{1b} es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; y R² es como se describe en la reivindicación 1.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (XIX), donde R^a es alquilo C₁₋₄ se hidroliza en el compuesto ácido de fórmula (XIX), donde R^a es H; usando una base adecuada tal como NaOH, LiOH, KOH y similares; en un disolvente adecuado tal como MeOH, EtOH, THF, MeCN, H₂O o una mezcla de los mismos; y posteriormente se hace reaccionar con un compuesto de amina de fórmula (XVI) (incluyendo compuestos de fórmula (V), (VI), (VII), (IX), (X) y (XI)); usando técnicas de formación de enlace amida convencionales tales como reacciones de acoplamiento que son bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, la reacción de un compuesto de amina de fórmula (XVI) donde R³ es como se define en la reivindicación 1; con el compuesto ácido de fórmula (XIX), donde R^a es H, donde el ácido se activa en primer lugar con un reactivo activador apropiado, por ejemplo, una carbodiimida, tal como DCC o EDCI opcionalmente en presencia de hidroxibenzotriazol (HOBt) y/o un catalizador tal como DMAP; una sal de halotrisaminofosfonio tal como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBroP); una sal de piridinio adecuada tal como cloruro de 2-cloro-1-metilpiridinio; u otro reactivo de acoplamiento adecuado tal como hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido (T₃P[®]) y similares. Las reacciones de acoplamiento se realizan en un disolvente adecuado tal como DCM, THF, DMF y similares, opcionalmente en presencia de una amina terciaria tal como N-metilmorfolina, N-etildiisopropilamina (DIEA, DIPEA) o trietilamina (TEA), a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a ta, para proporcionar compuesto a de fórmula (XX).

Como alternativa, un compuesto de fórmula (XIX), donde R^a es alquilo C₁₋₄ se hidroliza en el compuesto ácido de fórmula (XIX), donde R^a es H, empleando condiciones previamente descritas. La posterior reacción del compuesto ácido de fórmula (XIX), donde R^a es H; con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo; en un disolvente adecuado tal como THF, DCM y similares; con una cantidad catalítica de DMF; seguido de reacción con un compuesto de amina de fórmula (XVI), R³-NH₂; a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente; durante un periodo de aproximadamente 2-4 h; proporciona un compuesto de fórmula (XX).

La escisión del grupo protector de bencilo en un compuesto de fórmula (XX) se consigue de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia y empleando metodologías establecidas, tales como las descritas en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3.^a ed., John Wiley & Sons, 1999. Por ejemplo, cuando PG es bencilo, la desprotección se consigue empleando Pd/C; en atmósfera de H₂; en un disolvente adecuado tal como EtOH, MeOH, EtOAc o una mezcla de los mismos, preferiblemente EtOH; con o sin la presencia de HCl, preferiblemente 0,75 equiv. durante 4 a 72 h, para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Además, cuando PG es bencilo, la desprotección puede emplearse usando ácido trifluoroacético como disolvente. En un método alternativo, la desbencilación también se consigue empleando BCl₃, en un disolvente adecuado tal como DCM, a una temperatura de aproximadamente -78 °C, para producir un compuesto de fórmula (I).

ESQUEMA 12



De acuerdo con el esquema 12, un compuesto de fórmula (XV) donde X es O, PG es bencilo, R^{1a} es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, R^{1b} es alquilo C₁₋₆ y R^c es alquilo C₁₋₆ como se describe en la reivindicación 1, se combina con un ácido tal como TFA, HCl, TsOH y similares; durante un periodo de 1 a 24 horas, a una temperatura de 70 °C; para proporcionar un compuesto de fórmula (XXII). Un compuesto de fórmula (XXII) se hace reaccionar con un agente de fluoración electrófilo tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), en un disolvente adecuado tal como DCM, THF y similares, para proporcionar un compuesto de fluorometilo de fórmula (XXIII). Un compuesto de fórmula (XXIII) se hace reaccionar con una amina de fórmula (XVI), donde R³ es un arilo disponible en el mercado o accesible sintéticamente sustituido apropiadamente, o heteroarilo de 5 o 6 miembros como se define en la reivindicación 1, empleando condiciones de amidación previamente descritas para producir un compuesto de fórmula (I), donde R^{1a} es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, R^{1b} es alquilo C₁₋₆.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (XXIII) donde R^c es alilo, se deshidroxila, se escinde oxidativamente y se reduce usando una secuencia de tetróxido de osmio-peryodinato de sodio-borohidruro de sodio, conocida por los expertos en la materia, para proporcionar el compuesto de fórmula (XXIII) donde R^c es CH₂CH₂OH. Un compuesto de fórmula (XXIII) donde R^c es CH₂CH₂OH se amida con una amina de fórmula R³NH₂, empleando condiciones conocidas por los expertos en la materia o como se describe previamente, para producir un compuesto de fórmula (I), donde R^c es CH₂CH₂OH y R^{1a} es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, R^{1b} es alquilo C₁₋₆ y R³ es un arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros como se define en la reivindicación 1.

Como alternativa, un compuesto (XXIII) donde R^c es alilo, puede hidroborsarse usando 9-borabicyclo(3.3.1)nonano (9-BBN) y posteriormente oxidarse usando peróxido de hidrógeno, en condiciones conocidas por los expertos en la materia, para producir un compuesto de fórmula (XXIII) donde R^c es CH₂CH₂CH₂OH. Un compuesto de fórmula (XXIII), donde R^c es CH₂CH₂CH₂OH, se amida empleando condiciones previamente descritas con una amina de fórmula R³NH₂, para producir un compuesto de fórmula (I) donde R^c es CH₂CH₂CH₂OH, R^{1a} es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, R^{1b} es alquilo C₁₋₆ y R³ es un arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros como se define en la reivindicación 1.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sus correspondientes sales usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, una amina de fórmula (I) se trata con ácido trifluoroacético, HCl o ácido cítrico en un disolvente tal como Et₂O, CH₂Cl₂, THF, MeOH, cloroformo o isopropanol para proporcionar la forma salina correspondiente. Como alternativa, se obtienen sales de ácido trifluoroacético o ácido fórmico como resultado de condiciones de purificación por HPLC de fase inversa. Las formas cristalinas de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse en forma cristalina por recristalización en disolventes polares (incluyendo mezclas de disolventes polares y mezclas acuosas de disolventes polares) o en disolventes apolares (incluyendo mezclas de disolventes apolares).

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, en consecuencia, pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, adicionalmente pueden existir como diastereoisómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están englobados dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente pueden obtenerse como formas individuales, tales como enantiómeros individuales, por síntesis específica de forma o por solución. Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas anteriores pueden obtenerse, como alternativa, como mezclas de diversas formas, tales como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1). Cuando se obtienen mezclas de enantiómeros

racémicas y no racémicas, los enantiómeros individuales pueden aislarse usando métodos de separación convencionales conocidos por los expertos en la materia, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sal diastereoisomérica, derivatización en aductos diastereoisoméricos, biotransformación o transformación enzimática. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoisoméricas, según lo aplicable, los isómeros individuales pueden separarse usando métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización.

Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y diversas realizaciones preferidas.

10 Ejemplos

En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos salvo que se indique de otro modo.

15 Salvo que se indique de otro modo, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta) en una atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaban", en general se secaban sobre un agente secante tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraban", se concentraban típicamente en un rotavapor a presión reducida.

20 La cromatografía sobre gel de sílice (FCC) en fase normal se realizó sobre gel de sílice (SiO_2) usando cartuchos precompactados.

La cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase inversa preparativa (RP HPLC) se realizó en:

25 Método A. Una Gilson GX-281 semi-prep-HPLC con Phenomenex Synergi C18 (10 μm , 150 $\times$ 25 mm) o Boston Green ODS C18 (5 μm , 150 $\times$ 30 mm), y fase móvil de un 5-99 % de ACN en agua (con un 0,225 % de FA) durante 10 min y después mantenimiento a un 100 % de ACN durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min.

○

30 Método B. Una Gilson GX-281 semi-prep-HPLC con Phenomenex Synergi C18 (10 μm , 150 $\times$ 25 mm) o Boston Green ODS C18 (5 μm , 150 $\times$ 30 mm), y fase móvil de un 5-99 % de ACN en agua (un 0,1 % de TFA) durante 10 min y después mantenimiento a un 100 % de ACN durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min.

○

35 Método C. Una Gilson GX-281 semi-prep-HPLC con Phenomenex Synergi C18 (10 μm , 150 $\times$ 25 mm) o Boston Green ODS C18 (5 μm , 150 $\times$ 30 mm), y fase móvil de un 5-99 % de ACN en agua (un 0,05 % de HCl) durante 10 min y después mantenimiento a un 100 % de ACN durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min.

40 ○

45 Método D. Una Gilson GX-281 semi-prep-HPLC con columna Phenomenex Gemini C18 (10 μm , 150 $\times$ 25 mm), AD (10 μm , 250 mm $\times$ 30 mm) o Waters XBridge C18 (5 μm , 150 $\times$ 30 mm), fase móvil de un 0-99 % de ACN en agua (con un 0,05 % de hidróxido de amoníaco v/v) durante 10 min y después mantenimiento a un 100 % de ACN durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min.

○

50 Método E. Una Gilson GX-281 semi-prep-HPLC con columna Phenomenex Gemini C18 (10 μm , 150 $\times$ 25 mm) o Waters XBridge C18 (5 μm , 150 $\times$ 30 mm), fase móvil de un 5-99 % de ACN en agua (NH_4HCO_3 10 mM) durante 10 min y después mantenimiento a un 100 % de ACN durante 2 min, a un caudal de 25 ml/min.

○

55 Método F. Teledyne ISCO ACCQPrep HP150 semi-prep-HPLC con Phenomenex Gemini-NX C18 (5 μm , 150 $\times$ 30 mm), fase móvil de un 10-100 % de ACN en agua (NH_4OH 10 mM) durante 10 min y después mantenimiento a un 100 % de ACN durante 2 min, a un caudal de 30 ml/min.

60 La cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fluidos supercríticos preparativa (SFC) se realizó en un sistema Thar 80 Prep-SFC, o sistema Waters 80Q Prep-SFC de Waters. El ABPR se estableció a 100 bar para mantener el CO_2 en condiciones SF, y el caudal se puede verificar de acuerdo con las características del compuesto, con un caudal que varía de 50 g/min a 70 g/min. La temperatura de la columna fue temperatura ambiente

65 Los espectros de masas (MS) se obtuvieron en un SHIMADZU LCMS-2020 MSD o Agilent 1200\G6110A MSD usando

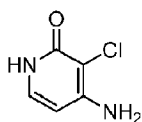
ionización por electronebulización (ESI) en modo positivo salvo que se indique de otro modo. La masa calculada (calc.) corresponde a la masa exacta.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en espectros Bruker modelo AVIII 400. Las definiciones para la multiplicidad son como sigue: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, m = multiplete, a = ancho. Se entenderá que, para compuestos que comprenden un protón intercambiable, dicho protón puede ser visible o no en un espectro de RMN dependiendo de la elección de disolvente usada para desarrollar el espectro de RMN y la concentración del compuesto en la solución.

Las denominaciones químicas se generaron usando ChemDraw Ultra 17.1 (Cambridge Soft Corp., Cambridge, MA) u OEMetaChem V1.4.0.4 (Open Eye).

Los compuestos designados como R* o S* son compuestos enantiopuros donde no se determinó la configuración absoluta.

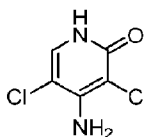
Intermedio 1: 4-Amino-3-cloropiridin-2(1H)-ona.



Etapa A: 3-Cloro-2-metoxipiridin-4-amina. A una mezcla de 2-metoxipiridin-4-amina (20 g, 161,1 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (NCS) (21,5 g, 161,1 mmol) a 15 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 30 °C durante 36 horas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml × 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 15/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (24 g, 149,8 mmol, 93 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calc. para C₆H₇ClN₂O, 158,0; m/z encontrado, 159,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,72 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,52 (s a, 2H), 3,99 (s, 3H).

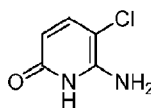
Etapa B: 4-Amino-3-cloropiridin-2(1H)-ona. A una solución de 3-cloro-2-metoxipiridin-4-amina (1 g, 6,31 mmol) en dicloroetano (DCE) (20 ml) se le añadió BBr₃ (7,90 g, 31,5 mmol, 3,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de agua (100 ml × 2) a 0 °C, y después se extrajo con acetato de etilo (150 ml × 8). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, diclorometano/metanol = 1/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (550 mg, 3,80 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido pardo. MS (ESI): masa calc. para C₅H₅ClN₂O, 144,0; m/z encontrado, 144,9 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

Intermedio 2: 4-Amino-3,5-dicloropiridin-2(1H)-ona.



Etapa A: 3,5-Dicloro-2-metoxipiridin-4-amina. A una solución de 2-metoxipiridin-4-amina (3 g, 24 mmol) en acetonitrilo (ACN) (100 ml) se le añadió NCS (12,9 g, 96,7 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (3,7 g, 76 % de rendimiento, 96 % de pureza) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para C₆H₅N₂Cl₂O, 192,0; m/z encontrado, 193,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,83 (s, 1H), 4,92 (s a, 1H), 3,98 (s, 1H).

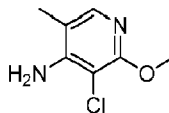
Etapa B: 4-Amino-3,5-dicloropiridin-2(1H)-ona. A una solución de 3,5-dicloro-2-metoxipiridin-4-amina (1,2 g, 6,22 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió BBr₃ (7,79 g, 31,08 mmol, 3,00 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente en metanol (100 ml) a 0 °C. La mezcla se ajustó a pH ~8 con carbonato de potasio sólido. Entonces la mezcla se concentró a presión reducida al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiO₂, diclorometano/metanol = 100:1-10:1) para dar el compuesto del título (566 mg, 3,13 mmol, 50 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para C₅H₄N₂OCl₂, 178,0; m/z encontrado, 179,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,34 (s a, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,45 (s, 1H).

Intermedio 3: 6-Amino-5-cloropiridin-2(1H)-ona.

A una mezcla de 3-cloro-6-metoxipiridin-2-amina (650 mg, 4,10 mmol en DCE (15 ml) se le añadió BBr_3 (5,13 g, 20,49 mmol, 1,97 ml) en una porción a 0 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 80 °C durante 13 horas. La mezcla se vertió en agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml $\times$ 15). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice de malla 1000, diclorometano:metanol = 100/1 a 20/1) para dar el compuesto del título (585 mg, 3,84 mmol, 94 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido pardo. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_5\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$, 144,0; m/z encontrado, 145,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H).

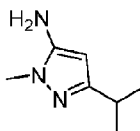
Intermedio 4: 3-Cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-4-amina.

A una solución de 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-amina (500 mg, 3,52 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NCS (1,41 g, 10,55 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml $\times$ 5), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 3/1) para dar el compuesto del título (485 mg, 2,72 mmol, 77 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido pardo. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{ClFO}$, 176,0; m/z encontrado, 177,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,72 (s, 1H), 4,63 (s a, 2H), 3,96 (s, 3H).

Intermedio 5: 3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina.

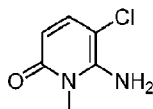
Etapa A. 2,3-Dicloro-5-metilpiridin-4-amina. A una solución de 2-cloro-5-metilpiridin-4-amina (6,5 g, 45,59 mmol) en ACN (130 ml) se le añadió N-N-clorosuccinimida (24,35 g, 182,35 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml $\times$ 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 0,1 % de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para dar 15 g de producto con un 54,5 % de pureza. Se purificaron adicionalmente 11 g de producto por HPLC en fase inversa (columna: Welch Ultimate XB_C18 57 $\times$ 235 mm 20/40 μm ; 120 Å; A: agua (0,1 % de FA) B: acetonitrilo; gradiente de % de B: 0 %-50 %, 25 min; 50 %, 30 min) para dar el compuesto del título (3,2 g, 97,5 % de pureza) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$, 176,0; m/z encontrado, 177,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,83 (s, 1H), 4,69 (s a, 2H), 2,14 (s, 3H).

Etapa B. 3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina. A una solución agitada de metanol (MeOH) (30 ml) se le añadió metal Na (2,15 g, 93,37 mmol) lentamente. La reacción se agitó a 16 °C durante 2 h. Entonces la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (60 ml) y se añadió 2,3-dicloro-5-metilpiridin-4-amina (1,9 g, 10,73 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 100 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml $\times$ 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml $\times$ 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 60/1 a 5/1) para dar el compuesto del título (1,12 g, 6,44 mmol, 60 % de rendimiento, 99,7 % de pureza) que se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_7\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$, 172,0; m/z encontrado, 173,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,61 (s, 1H), 4,50 (s a, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Intermedio 6: 3-Isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento como se describe en J. Med. Chem., 2016, 59 (18), pág. 8293-8305. MS (ESI): masa calc. para $C_7H_{13}N_3$, 139,1; m/z encontrado, 140,0 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 5,09 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,65-2,61 (m, 1H), 1,09 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Intermedio 7: 6-Amino-5-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona.



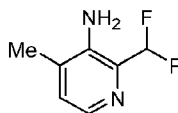
Etapa A: Ácido 3-cloro-6-metoxipicolínico. Se añadió sodio (15,31 g, 665,81 mmol) en MeOH (350 ml) que se agitó a 25 °C durante 1 h. Entonces se añadió ácido 3,6-dicloropiridin-2-carboxílico (18,5 g, 96,35 mmol) y la mezcla se calentó hasta 100 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 36 h. La mezcla se concentró a presión reducida al vacío. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 M, 800 ml) al residuo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml $\times$ 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (17,5 g, 83,96 mmol, 87,14 % de rendimiento, 90 % de pureza). MS (ESI): masa calc. para $C_7H_6ClNO_3$, 187,0; m/z encontrado, 188,6 $[M+H]^+$.

Etapa B: Ácido 3-cloro-6-hidroxipicolínico. A una solución de ácido 3-cloro-6-metoxipicolínico (5 g, 26,66 mmol) y cloruro de trimetilsililo (TMSCl) (5,79 g, 53,31 mmol, 6,77 ml) en MeCN (65 ml) se le añadió NaI (7,99 g, 53,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con agua (50 ml) y se filtró para recoger la torta de filtro. La torta de filtro se trituró con diclorometano (50 ml) a 25 °C y después se filtró. La torta de filtro se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,8 g, 15,81 mmol, 59 % de rendimiento, 98 % de pureza). MS (ESI): masa calc. para $C_6H_4ClNO_3$, 173,0; m/z encontrado, 174,6 $[M+H]^+$.

Etapa C: Ácido 3-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico. A una mezcla de ácido 3-cloro-6-hidroxipicolínico (2,8 g, 16,13 mmol) y KOH (1,81 g, 32,27 mmol) en MeOH (30 ml) y H_2O (0,3 ml) se le añadió CH_3I (2,98 g, 20,97 mmol, 1,31 ml) a 0 °C en atmósfera de N_2 . Entonces la mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción a combinada con otros dos lotes (escala de 200 mg y escala de 300 mg) se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con diclorometano (150 ml $\times$ 3). La fase acuosa se concentró al vacío. El residuo se disolvió con (diclorometano/alcohol metílico = 10/1, 80 ml) y se agitó durante 12 h, después se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,12 g, 11,30 mmol, 100 % de pureza). MS (ESI): masa calc. para $C_7H_6ClNO_3$, 187,0; m/z encontrado, 188,6 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,42 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H).

Etapa D: 6-Amino-5-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona. A una solución de ácido 3-cloro-1-metil-6-oxo-piridin-2-carboxílico (1 g, 5,33 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió TEA (1,08 g, 10,66 mmol, 1,48 ml). La mezcla se calentó hasta 50 °C. Entonces se añadió difenilfosforilazida (DPPA) (2,20 g, 8,00 mmol, 1,73 ml) y la mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 6 h. Después se añadió agua (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 6 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , diclorometano/metanol = 100/1 a 30/1), después por RP HPLC (condición A) para producir el compuesto del título (100 mg, 630,58 μ mol, 12 % de rendimiento, 100 % de pureza). MS (ESI): masa calc. para $C_6H_7ClN_2O$, 158,0; m/z encontrado, 159,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,35 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H).

Intermedio 8: 2-(Difluorometil)-4-metilpiridin-3-amina.



Etapa A. N-(2-Bromo-4-metil-3-piridil)-N-terc-butoxicarbonil-carbamato de terc-butilo. A una solución agitada de 2-bromo-4-metilpiridin-3-amina (4 g, 21 mmol) y DMAP (2,35 g, 19,2 mmol) en acetato de etilo (80 ml) se le añadió Boc_2O (14,00 g, 64,16 mmol, 14,74 ml) en acetato de etilo (12 ml) gota a gota a 30 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 15 h. La mezcla se vertió en agua helada (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 2). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 0,5 N (100 ml) y salmuera (150 ml $\times$ 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 15/1) para dar el compuesto del título (7,3 g, 18,85 mmol, 88 % de rendimiento, 100 % de pureza) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{16}H_{23}BrN_2O_4$, 386,1/388,1; m/z encontrado, 387,3/389,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,19 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,42 (s, 18H).

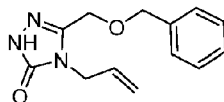
Etapla B. N-*tert*-Butoxicarbonil-N-(4-metil-2-vinil-3-piridil)carbamato de *tert*-butilo. A una mezcla de N-(2-bromo-4-metil-3-piridil)-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato de *tert*-butilo (8 g, 20,66 mmol), BF₃K de vinilo (4,98 g, 37,2 mmol), K₂CO₃ (7,14 g, 51,6 mmol) en dioxano (100 ml) y H₂O (20 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (3,02 g, 4,13 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h en atmósfera de N₂. La mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml × 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1) para dar el compuesto del título (5,73 g, 17,0 mmol, 82 % de rendimiento, 99,1 % de pureza) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para C₁₈H₂₆N₂O₄, 334,2; m/z encontrado, 335,5 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 10,8, 17,0 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 1,7, 17,0 Hz, 1H), 5,52 (dd, J = 1,8, 10,8 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,36 (s, 18H).

Etapla C. N-*tert*-Butoxicarbonil-N-(2-formil-4-metil-3-piridil)carbamato de *tert*-butilo. A una solución de N-*tert*-butoxicarbonil-N-(4-metil-2-vinil-3-piridil)carbamato de *tert*-butilo (4,7 g, 14,1 mmol) en THF (120 ml) y H₂O (40 ml) se le añadió OsO₄ (714 mg, 2,81 mmol) y NaIO₄ (18,04 g, 84,33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 16 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en Na₂SO₃ acuoso saturado (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml × 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título (4,12 g, 11,6 mmol, 83 % de rendimiento, 95 % de pureza) que se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para C₁₇H₂₄N₂O₅, 336,2; m/z encontrado, 337,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 10,09 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,38 (s, 18H).

Etapla D. N-*tert*-butoxicarbonil-N-[2-(difluorometil)-4-metil-3-piridil]carbamato de *tert*-butilo. A una solución de N-*tert*-butoxicarbonil-N-(2-formil-4-metil-3-piridil)carbamato de *tert*-butilo (3,9 g, 11,6 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió DAST (9,34 g, 58,0 mmol, 7,66 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. A la mezcla se le añadió EtOH (53,41 mg, 1,16 mmol, 67,78 µl) a 0 °C. La mezcla se agitó a 16 °C durante 15 h. La mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) y se extrajo con DCM (200 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml × 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RP HPLC (condición A) para dar el compuesto del título (1,9 g, 4,77 mmol, 41 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para C₁₇H₂₄F₂N₂O₄, 358,2; m/z encontrado, 359,4 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,48 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,38 (s, 18H).

Etapla E. 2-(Difluorometil)-4-metilpiridin-3-amina. Una solución de N-*tert*-butoxicarbonil-N-[2-(difluorometil)-4-metil-3-piridil]carbamato de *tert*-butilo (1,8 g, 4,5 mmol) en HCl/dioxano (20 ml) se agitó a 16 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (70 ml × 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1) para dar el compuesto del título (536 mg, 3,39 mmol, 75 % de rendimiento, 100 % de pureza) que se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para C₇H₈F₂N₂, 158,1; m/z encontrado, 159,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,90 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

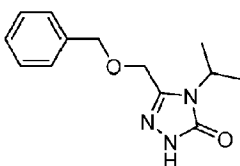
Intermedio 9: 4-Alil-5-((benciloxi)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.



Etapla A: N-Alilhidrazinacarboxamida. A una solución de NH₂NH₂·H₂O (4,2 ml, 84 mmol, 98 %) en DCM (70 ml) se le añadió isocianato de alilo (7 g, 84 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces la mezcla de reacción se enfrió en hielo durante 30 minutos y se filtró. El sólido se lavó con DCM. El filtrado se secó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8,2 g, rendimiento: 84 %) que se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,98 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,72 - 5,89 (m, 1H), 4,96 - 5,15 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,58 - 3,70 (m, 2H).

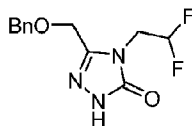
Etapla B: 4-Alil-5-((benciloxi)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona. A una solución de N-alilhidrazinacarboxamida (8,2 g, 71 mmol) en THF (80 ml) se le añadió cloruro de benciloxiacetilo (13,1 g, 71 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Entonces se añadió una solución de NaOH acuosa 5 M (14 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en solución de NaOH acuosa 2 M (114 ml), después se agitó y se llevó a reflujo a 95 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Entonces se neutralizó mediante la adición gota a gota de solución de HCl acuosa 6 M. La mezcla se filtró y la torta de filtro se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (10,7 g, rendimiento: 62 %).

Intermedio 10: 5-((Benciloxi)metil)-4-isopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.



A una solución de N-isopropilhidrazinacarboxamida (12,5 g, 106,7 mmol) en 100 ml de THF se le añadió cloruro de 2-(benciloxi)acetilo (19,7 g, 106,7 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se le añadió NaOH 5 M (21,3 ml, 106,71 mmol), y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en NaOH 2 M (320,1 mmol) y se agitó durante 12 horas a 95 °C. Después del calentamiento, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó hasta pH 7 con HCl 6 M. Tras la neutralización, se desprendieron sólidos blancos. Los sólidos se filtraron y la torta de filtro se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (13,1 g, 51,6 mmol, 48,3 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,49 - 1,50 (m, 3 H) 1,51 - 1,52 (m, 3 H) 4,30 - 4,38 (m, 1 H) 4,40 - 4,43 (m, 2 H) 4,52 - 4,56 (m, 2 H) 7,32 - 7,41 (m, 5 H) 8,61 (s a, 1 H).

Intermedio 11: 5-((Benciloxi)metil)-4-(2,2-difluoroetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

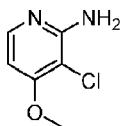


Etapas A: (2,2-Difluoroetil)carbamato de 4-nitrofenilo. Se añadió cloroformato de 4-nitrofenilo ([7693-46-1], 15 g, 74 mmol) a la solución de 2,2-difluoroetilamina (5 g, 62 mmol) y piridina (9,8 g, 123 mmol) en THF (250 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (20 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas B: N-(2,2-Difluoroetil)hidrazinacarboxamida. A una solución de (2,2-difluoroetil)carbamato de 4-nitrofenilo (20 g en bruto) en THF (150 ml) se le añadió hidrazina (98 %, 3,3 ml, 67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite pardo rojizo (21 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas C: 5-((Benciloxi)metil)-4-(2,2-difluoroetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona. A una solución de N-(2,2-difluoroetil)hidrazinacarboxamida (21 g en bruto) en THF (210 ml) se le añadió cloruro de benciloxiacetilo (24 ml, 151 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadió NaOH (solución acuosa 5 M, 30 ml, 150 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en NaOH (solución acuosa 2 M, 129 ml, 258 mmol), después se agitó y se llevó a reflujo durante una noche a 95 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se neutralizó mediante la adición gota a gota de solución acuosa de HCl 6 M. La mezcla se extrajo con DCM, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, elución en gradiente: 0-100 % de EtOAc en éter de petróleo), después se purificó más por HPLC en fase inversa preparativa (fase estacionaria: YMC-Triart Prep C18, 10 µm, 250 × 50 mm; fase móvil: agua (un 0,225 % de ácido fórmico v/v) (A) - MeCN (B), elución en gradiente: 25-45 % de B en A durante 20 min, caudal: 120 ml/min) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (9,1 g, rendimiento de 3 etapas: 18 %). MS (ESI): masa calc. para C₁₂H₁₃F₂N₃O₂, 269,10; m/z encontrado, 270,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,87 (s a, 1H), 7,30 - 7,42 (m, 5H), 5,86 - 6,19 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,14 (td, J = 13,8, 4,2 Hz, 2 H); RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -122,56 (t, J = 13,6 Hz, 1 F), -122,70 (t, J = 13,9 Hz, 1 F).

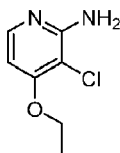
Intermedio 12: 3-Cloro-4-metoxipiridin-2-amina.



A una solución de 4-metoxipiridin-2-amina (250 mg, 2014 µmol) en cloroformo (CDCl₃) (10 ml) se le añadió en porciones 2-cloro-1,3-bis(metoxycarbonil)guanidina (Palau'Chlor®) (506 mg, 2,417 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Isco-fase normal, 24 g, SiO₂ de heptano/acetato de etilo = 100/0 a heptano/acetato

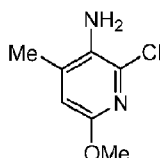
de etilo = 0/100) para producir el compuesto del título (62 mg, 19 % de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_6H_7ClN_2O$, 158,0. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,90 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 4,83 (s a, 2H), 3,92 (s, 3H).

5 Intermedio 13: 3-Cloro-4-metoxipiridin-2-amina.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo de intermedio 12, excepto que se usa 4-etoxipiridin-2-amina en lugar de 4-metoxipiridin-2-amina en la etapa A. (106 mg, rendimiento de un 17,0 %). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,87 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 4,82 (s a, 2H), 4,07 - 4,18 (m, 2H), 1,47 (t, J = 6,85 Hz, 4 H).

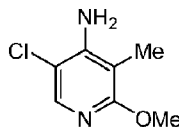
15 Intermedio 14: 2-Cloro-6-metoxi-4-metilpiridin-3-amina.



A una solución de 2,6-dicloro-4-metil-3-nitro-piridina (3 g, 14,49 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió K_2CO_3 (3,00 g, 21,74 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La TLC mostró que el material de partida se consumía completamente y se formaban dos nuevas manchas.

La mezcla se vertió en agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar 3 g de producto en bruto como un aceite amarillo. Al producto en bruto de 3 g en AcOH (20 ml) se le añadió Fe (8,27 g, 148,08 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La LCMS mostró que se detectaban dos picos con masa deseada. La mezcla se diluyó con H_2O /EtOAc (300 ml/300 ml), y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (300 ml $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ (30 ml $\times$ 2) y salmuera (30 ml $\times$ 2), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por RP HPLC (método D) para dar 2-cloro-6-metoxi-4-metilpiridin-3-amina y 6-cloro-2-metoxi-4-metilpiridin-3-amina como fracciones separadas. La 2-cloro-6-metoxi-4-metilpiridin-3-amina se disolvió en EtOAc (5 ml). Se añadió EtOAc/HCl (4 M, 5 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. La suspensión se concentró al vacío para dar el compuesto del título (821 mg, 3,93 mmol, 100 % de pureza, sal de HCl) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_7H_9ClN_2O$, 172,0; m/z encontrado, 173,0 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 6,64 (s, 1H), 6,46 (s a, 4H), 3,74 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

45 Intermedio 15: 5-Cloro-2-metoxi-3-metilpiridin-4-amina.

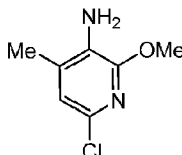


Etapla A. 3-Bromo-2-metoxipiridin-4-amina. A una solución de 2-metoxipiridin-4-amina (5,0 g, 40,28 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió NBS (7,17 g, 40,28 mmol) a 0 °C. Entonces la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/EtOAc = 5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (7,9 g, 38,91 mmol, 96,60 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Etapla B. 2-Metoxi-3-metilpiridin-4-amina. A una mezcla de 3-bromo-2-metoxipiridin-4-amina (7,9 g, 38,91 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (39,08 g, 155,64 mmol) en dioxano (100 ml) y H_2O (10 ml) se le añadió Na_2CO_3 (18,56 g, 175,09 mmol) seguido de $Pd(dppf)Cl_2$ (2,85 g, 3,89 mmol) en atmósfera de N_2 . Entonces la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó en atmósfera de N_2 durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se filtró a través de Celite®. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/EtOAc = 3/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (5,00 g, 36,19 mmol, 93,01 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_7H_{10}N_2O$, 138,1; m/z encontrado, 139,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,97 (m, 3H).

Etapa C. 5-Cloro-2-metoxi-3-metilpiridin-4-amina. A una solución de 2-metoxi-3-metilpiridin-4-amina (1,0 g, 7,24 mmol) en MeCN (15 ml) se le añadió NCS (966,46 mg, 7,24 mmol) en MeCN (15 ml). Entonces la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por RP HPLC (método D). El producto resultante se convirtió en la sal de HCl por tratamiento con HCl/EtOAc (4 M) para dar los compuestos del título (210 mg, 938,14 µmol, 6,48 % de rendimiento, 93,4 % de pureza, sal de HCl) como un sólido gris. MS (ESI): masa calc. para C₇H₉ClN₂O, 172,0; m/z encontrado, 173,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,85 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,97 (m, 3H).

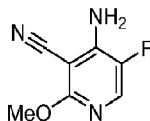
Intermedio 16: 6-Cloro-2-metoxi-4-metilpiridin-3-amina.



El compuesto del título obtenido como se describe en el intermedio se purificó más por RP HPLC (método D). El producto resultante se disolvió en EtOAc (5 ml). Se añadió EtOAc/HCl (4 M, 5 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min.

La suspensión se concentró al vacío para dar el compuesto del título (711,41 mg, 3,40 mmol, 100 % de pureza, sal de HCl) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para C₇H₉ClN₂O, 172,0; m/z encontrado, 173,0 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,29 (s a, 3H), 6,88 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

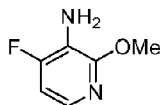
Intermedio 17: 4-Amino-5-fluoro-2-metoxinicotinonitrilo.



Etapa A. 3-Bromo-5-fluoro-2-metoxipiridin-4-amina. A una mezcla de 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-amina (1 g, 7,04 mmol) en DCM (45 ml) se le añadió NBS (1,31 g, 7,39 mmol) en una porción a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (40 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice de malla 1000, éter de petróleo/EtOAc = 20/1, 5/1) para dar el compuesto del título (1,48 g, 6,62 mmol, 94 % de rendimiento, 98,8 % de pureza) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para C₆H₆BrFN₂O, 219,9; m/z encontrado, 221,0 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,76 - 4,65 (m, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 3H).

Etapa B. 4-Amino-5-fluoro-2-metoxinicotinonitrilo. A una mezcla de 3-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridin-4-amina (1,4 g, 6,33 mmol) en NMP (15 ml) se le añadió CuCN (1,13 g, 12,67 mmol) en una porción en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 145 °C durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml × 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice de malla 1000, éter de petróleo/EtOAc = 20/1, 3/1) para dar el compuesto del título (1 g, 5,95 mmol, 93,99 % de rendimiento, 99,5 % de pureza) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para C₇H₆FN₃O, 167,0; m/z encontrado, 168,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,15 - 4,91 (m, 2H), 4,02 - 3,91 (m, 3H).

Intermedio 18: 4-Fluoro-2-metoxipiridin-3-amina.

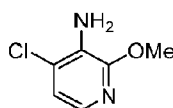


Etapa A: (4-Fluoro-2-metoxipiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo. (2-Metoxipiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo ([161117-83-5], 4 g, 17,8 mmol) se disolvió en TEMED (5,4 ml, 35,7 mmol) y THF (80 ml) en atmósfera de N₂. Después se añadió *n*-butil-litio (2,5 M en hexano, 28,5 ml, 71,3 mmol) a la mezcla a -15 °C. Después de 1,5 horas a -15 °C, se añadió NFSI ([133745-75-2], 6,2 g, 19,6 mmol) en THF (28 ml) a la mezcla. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se añadió a solución de NH₄Cl acuosa saturada y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente: 0-20 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,75 g, rendimiento: 36 %). MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$, 242,11; m/z encontrado, 243,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,94 (dd, J = 7,7, 5,9 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 5,92 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,51 (s, 9 H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ = -108,16 (s a, 1 F).

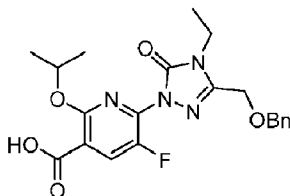
Etapa B: 4-Fluoro-2-metoxipiridin-3-amina. Una solución de (4-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (1,4 g, 5,78 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió a gel de sílice (6,9 g, 116 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante una noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida (por debajo de 25 °C). El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente: 0-15 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (700 mg, rendimiento: 85 %). MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_6\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$, 142,05; m/z encontrado, 143,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,52 (dd, J = 7,9, 5,7 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 1H), 3,99 - 4,05 (s, 3H), 3,69 (s a, 2 H); RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ = -127,93 - -127,06 (m, 1 F).

Intermedio 19: 4-Cloro-2-metoxipiridin-3-amina.



A una solución de 4-cloro-2-metoxi-3-nitropiridina ([934180-48-0], 300 mg, 1,6 mmol) en MeOH/THF/ H_2O (v/v/v, 1/1/1, 9 ml) se le añadió polvo de hierro (444 mg, 8,0 mmol) y NH_4Cl (426 mg, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®. El sólido se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. Después, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , elución en gradiente: 0-10 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un semisólido pardo (160 mg, rendimiento: 63 %). MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$, 158,02; m/z encontrado, 159,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,17 (s a, 2H), 3,89 (s, 3 H).

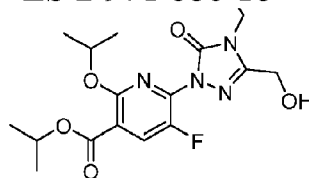
Intermedio 20: Ácido 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotínico



Etapa A: 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotinato de isopropilo. El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, etapas A - D excepto que se sustituye isopropanol en el lugar de (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en la etapa D. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_5$, 472,2; m/z encontrado, 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,03 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,3-7,4 (m, 5H), 5,3-5,4 (m, 1H), 5,2-5,3 (m, 1H), 4,6-4,6 (m, 2H), 4,5-4,5 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 1,3-1,4 (m, 15H).

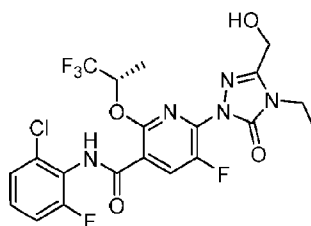
Etapa B: Ácido 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotínico. A un vial se le añadió 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotinato de isopropilo (240 mg, 0,508 mmol), hidróxido de litio (243 mg, 10,2 mmol), 1,4-dioxano (5,4 ml) y agua (0,96 ml). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se diluyó en EtOAc (100 ml) y agua (25 ml) y se añadió HCl 1 N hasta alcanzar pH = 1. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron, se filtraron y se concentraron y produjeron el compuesto del título en bruto como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_5$, 430,2; m/z encontrado, 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,34 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,3-7,4 (m, 5H), 5,5-5,7 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,86 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 1,50 (d, 6H, J = 5,9 Hz), 1,36 (t, 4H, J = 7,1 Hz).

Intermedio 21: 6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotinato de isopropilo.



6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotinato de isopropilo (intermedio 20, etapa A, 150 mg, 0,317 mmol) se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió Pd-C (30 % sobre carbono, 30 mg). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de gas hidrógeno durante 1,5 h. La reacción se filtró y se concentró y produjo el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{23}FN_4O_5$, 382,2; m/z encontrado, 383 $[M+H]^+$. RMN de 1H (CLOROFORMO-d, 400 MHz) δ 8,03 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 5,3-5,4 (m, 1H), 5,2-5,3 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,89 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,3-1,4 (m, 15H)

Ejemplo 1: (S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



Etapa A: Cloruro de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinoilo. A una solución de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (20 g, 95,24 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (200 ml) se le añadió $(COCl)_2$ (12,69 g, 100,00 mmol, 8,75 ml) y dimetilformamida (DMF) (69,62 mg, 952,43 μ mol, 73,28 μ l) a 0 °C gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se calentó hasta 25 °C, y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para producir el producto deseado (21,7 g, en bruto) como un aceite incoloro, que se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: 2,6-Dicloro-5-fluoronicotinato de isopropilo. A una mezcla de propan-2-ol (8,56 g, 142,49 mmol, 10,91 ml) y piridina (9,02 g, 113,99 mmol, 9,20 ml) en THF (200 ml) se le añadió cloruro de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinoilo (21,7 g, 95,2 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (300 ml). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo (PE)/acetato de etilo = 1/1 a 10: 1) para producir el compuesto del título (21 g, 87 % de rendimiento, 99 % de pureza). MS (ESI): masa calc. para $C_9H_8Cl_2FNO_2$, 250,1; m/z encontrado, 252,0 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,975 - 7,957 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,321 - 5,259 (m, 1H), 1,587 - 1,395 (m, 6H).

Etapa C: 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo. A una mezcla de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de isopropilo (3 g, 11,90 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (30 ml) se le añadió 3-((benciloxi)metil)-4-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (2,92 g, 12,50 mmol) y K_2CO_3 (2,47 g, 17,85 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1:1) para producir el compuesto del título (4 g, 75 % de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_4$, 448,1; m/z encontrado, 449,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,02 - 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 5H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,52 - 4,45 (d, $J = 27,7$ Hz, 4H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 1,33 - 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,273 - 1,237 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

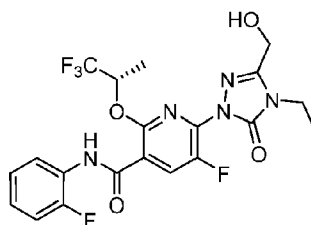
Etapa D: 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de (S)-isopropilo. A una solución de (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (55,91 mg, 490,11 μ mol, 51,16 μ l) en THF (1,5 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs) (1 M, 534,67 μ l) a -10 °C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a -10 °C durante 30 min, después se añadió 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo (200 mg, 445,56 μ mol) en THF (0,5 ml) a la mezcla a -10 °C, después se agitó a -10 °C durante 4 horas. La mezcla se vertió en HCl 1 N (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml $\times$ 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml $\times$ 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice de malla 1000, éter de petróleo/acetato de etilo = 15/1, 3/1) para producir el compuesto del título (80 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para $C_{24}H_{26}F_4N_4O_5$, 526,2; m/z encontrado, 527,3.

Etapa E: (S)-6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. A una solución de 2-cloro-6-fluoroanilina (49,77 mg, 341,89 μ mol) en diclorometano (DCM) (2 ml) se le añadió gota a gota trimetilaluminio ($AlMe_3$) (2 M, 341,89 μ l) a 25 °C durante 0,5 hora, después se le añadió solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-

trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de (S)-isopropilo (90 mg, 170,95 μ mol) en DCM (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (15 ml) y se extrajo con DCM (20 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC (SiO₂, PE: EtOAc = 1:1) para producir el compuesto del título (57 mg, 53 % de rendimiento, 97,9 % de pureza) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calc. para C₂₇H₂₃ClF₅N₅O₄, 611,1; m/z encontrado, 612,2.

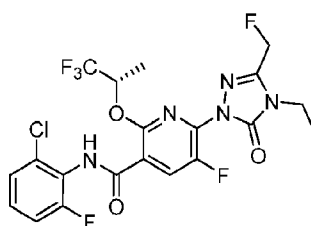
Etapas F: (S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. Una mezcla de (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (20 mg, 32,68 μ mol), Pd/C (2 mg, 10 % de pureza) y HCl (12 M, 2,04 μ l, 0) en EtOH (2 ml) se desgasificó y se purgó con H₂ 3 veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de H₂ (103,421 kPa (15 psi)). La mezcla de reacción se filtró. Se añadió otro lote de Pd/C (2 mg, 10 % de pureza) al filtrado. La mezcla resultante se agitó en atmósfera de H₂ (103,421 kPa (15 psi)) a 25 °C durante otras 32 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (método A) para producir el compuesto del título (7,32 mg, 43 % de rendimiento, 99,7 % de pureza) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₇ClF₅N₅O₄, 521,1; m/z encontrado, 522,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,115 (s, 1H), 8,578-8,554 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,298-7,236 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,712-4,697 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,951-3,851 (m, 2H), 2,090 (s, 1H), 1,695-1,678 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,458-1,422 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 2: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluorofenil)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



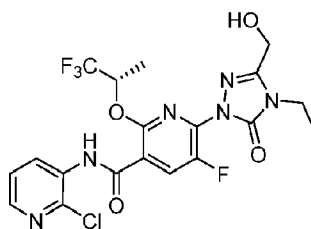
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapas E y F, excepto que se usa 2-fluoroanilina en lugar de 2-cloro-6-fluoroanilina en la etapa E. MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₈F₅N₅O₄, 487,1; m/z encontrado 488,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,89 - 9,79 (m, 1H), 8,64 - 8,47 (m, 2H), 7,23 - 7,11 (m, 3H), 6,08 - 5,96 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 1,73 - 1,66 (m, 3H), 1,46 - 1,42 (m, 3H).

Ejemplo 3: (S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



A una solución de (S)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (ejemplo 1, 110 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (DCM) (3,5 ml) se le añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (0,14 ml, 1,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (TA, ta) durante 12 h y se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml), se extrajo con DCM (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-50 % de EtOAc/heptano) para producir el compuesto del título (18 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₆ClF₆N₅O₃, 523,1; m/z encontrado, 524 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,12 (s, 1H), 8,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,44 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,91 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 4: (S)-N-(2-Cloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

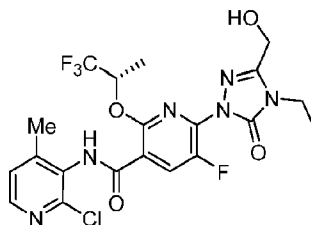


Etapa A: (S)-6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-cloropiridin-3-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. A una solución de 3-amino-2-cloropiridina (146,26 mg, 1138 μ mol) en diclorometano (DCM) (2 ml) se le añadió gota a gota trimetilaluminio (AlMe_3) (2 M, 950 μ l) a 0 °C, después se le añadió solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de (S)-isopropilo (ejemplo 1, producto de la etapa D, 200 mg, 380 μ mol) en DCM (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (1 ml) y se diluyó con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml $\times$ 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo y se usaron sin purificación. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClF}_5\text{N}_5\text{O}_4$, 594,9; m/z encontrado, 595.

Etapa B: (S)-N-(2-Cloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. Una mezcla de (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-cloropiridin-3-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (68 mg, 114 μ mol) y ácido trifluoroacético (TFA) (3 ml, 0,6 mmol) se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida.

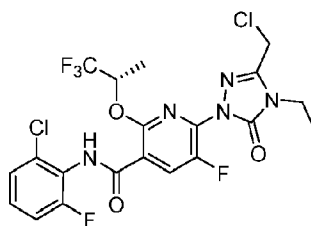
El residuo se purificó por prep-HPLC (método F) para producir el compuesto del título (20 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClF}_4\text{N}_6\text{O}_4$, 504,8; m/z encontrado, 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,84 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 9,6, 1,3 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 8,3, 4,7, 1,1 Hz, 1H), 6,17 (h, J = 6,5 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 6,3, 1,8 Hz, 2H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 1,70 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,54 - 1,35 (m, 3H).

Ejemplo 5: (S)-N-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 4, etapas A y B, excepto que se sustituye 3-amino-2-cloro-4-metilpiridina en el lugar de 3-amino-2-cloropiridina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{N}_6\text{O}_4$, 518,1; m/z encontrado, 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,21 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,98 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

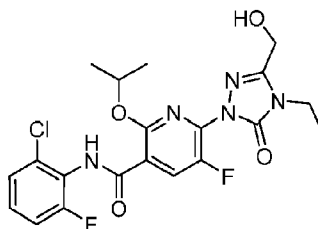
Ejemplo 6: (S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(3-(clorometil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



A una solución de (S)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (ejemplo 1, 23 mg, 0,044 mmol) en benceno (2 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (6,5 ml, 0,088 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 h y se inactivó con NaHCO_3 ac. sat. (20 ml), se extrajo con DCM (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-50 % de EtOAc/heptano) para producir el compuesto del título (8 mg, 33 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para

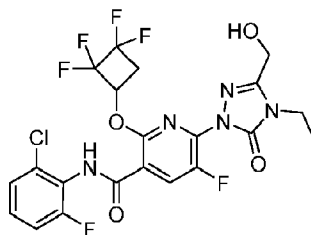
$C_{20}H_{16}Cl_2E_5N_5O_3$, 540,3; m/z encontrado, 541,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,13 (s, 1H), 8,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,03 (m, 3H), 6,10 - 5,85 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,94 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 7: N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotinamida.



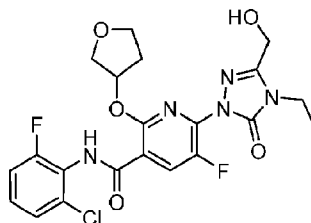
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapas A a F excepto que se sustituye isopropanol en el lugar de (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en la etapa D. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}ClF_2N_5O_4$, 467,1; m/z encontrado, 468 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,72 (s, 1H), 8,50 (d, J = 9,78 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,14 (dt, J = 1,47, 8,80 Hz, 1H), 5,61 (td, J = 6,30, 12,35 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 6,36 Hz, 2H), 3,91 (c, J = 7,34 Hz, 2H), 2,15 (t, J = 6,36 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 5,87 Hz, 6H), 1,42 (t, J = 7,09 Hz, 3H).

Ejemplo 8: Racémica-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-(2,2,3,3-tetrafluorociclobutoxi)nicotinamida.



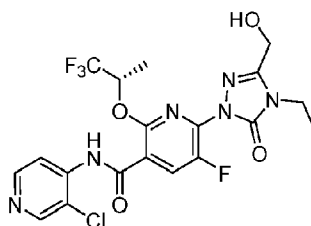
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapas A a F, excepto que se sustituye 2,2,3,3-tetrafluorociclobutan-1-ol en el lugar de (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en la etapa D. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{16}ClF_6N_5O_4$, 551,1; m/z encontrado, 574 $[M+Na]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,09 (s, 1H), 8,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 5,79 - 5,60 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,72 (dc, J = 14,2, 6,9 Hz, 1H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 9: Racémica-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapas A a F excepto que se sustituye racémico-tetrahidrofurano-3-ol en el lugar de (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol en la etapa D. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}ClF_2N_5O_5$, 495,1; m/z encontrado, 496 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,44 (s, 1H), 8,51 (d, J = 9,78 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 5,82-5,93 (m, 1H), 4,68 (d, J = 6,36 Hz, 2H), 3,99-4,17 (m, 3H), 3,84-3,98 (m, 3H), 2,25-2,47 (m, 3H), 1,42 (t, J = 7,09 Hz, 3H).

Ejemplo 10: (S)-N-(3-Cloropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



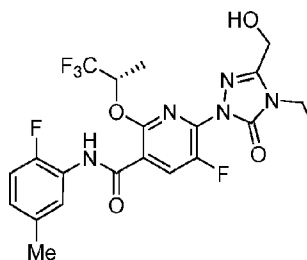
Etapa A: Ácido (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotínico. A una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de (S)-isopropilo (5,6 g, 10,6 mmol, ejemplo 1, etapa D) en 1,4-dioxano/ H₂O (1:1, 45 ml) se le añadió LiOH (5,1 g, 212,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 h, después de ese tiempo se concentró, después se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se acidificó con HCl 1 N, entonces los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para C₂₁H₂₀F₄N₄O₅, 484,4; m/z encontrado, 485.

Etapa B: Cloruro de (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinoilo. A una solución de ácido (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotínico (300 mg, 0,62 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,08 ml, 1 mmol) y DMF (5 µl, 62 µmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 2 h, después de ese tiempo se concentró para proporcionar el compuesto del título y se usó sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para C₂₁H₁₉ClF₄N₄O₄, 502,9.

Etapa C: (S)-6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-cloropiridin-4-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. Una mezcla de 4-amino-3-cloropiridina (38,3 mg, 0,3 mmol), cloruro de (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinoilo (100 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (55,3 µl, 398 µmol) en DCM (1 ml) se agitó a TA durante 16 h, después de ese tiempo se concentró a presión reducida. El producto de reacción en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

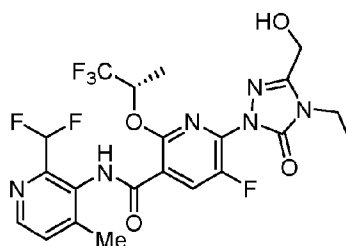
Etapa D: (S)-N-(3-Cloropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. (S)-6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-cloropiridin-4-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (en bruto de la etapa C) se disolvió en TFA y se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (método F) para producir el compuesto del título (65 mg, 65 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para C₁₉H₁₇ClF₄N₆O₄, 504,8; m/z encontrado, 505 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,95 (s, 1H), 8,74 - 8,37 (m, 4H), 6,20 (sept., J = 6,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 11: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



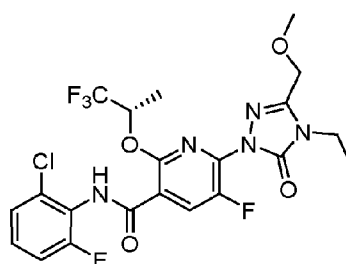
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 10, etapas A a D, excepto que se sustituye 2-fluoro-5-metilfenil en el lugar de 4-amino-3-cloropiridina en la etapa C. MS (ESI): masa calc. para C₂₁H₂₀F₅N₅O₄, 501,1; m/z encontrado, 502 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,16 (s, 1H), 8,58 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 10,9, 2,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 13: (S)-N-(2-(Difluorometil)-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



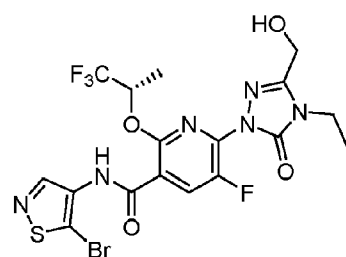
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 10, etapa A a D, excepto que se sustituye 2-(difluorometil)-4-metilpiridin-3-amina (intermedio 8) en el lugar de 4-amino-3-cloropiridina en la etapa C. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}F_6N_6O_4$, 534,1; m/z encontrado, 535 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,37 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 30,4, 7,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 54,3 Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 14: (S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



A una solución de (S)-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(3-(clorometil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (ejemplo 6, 30 mg, 55,5 μ mol) en MeOH (0,5 ml) se le añadió solución de metóxido de sodio en MeOH (0,5 M, 333 μ l, 167 μ mol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (método F) para producir el compuesto del título (6 mg, 20 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{19}ClF_5N_5O_4$, 535,1; m/z encontrado, 536 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,12 (s, 1H), 8,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,88 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 15 (no reivindicado por la invención, pero proporcionado porque se hace referencia posteriormente en la síntesis de otros compuestos reivindicados): (S)-N-(5-Bromoisotiazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

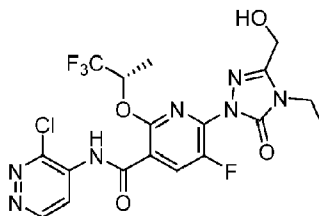


Etapa A: (S)-6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(5-bromoisotiazol-4-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. A una solución de ácido (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotínico (54 mg, 111 μ mol, ejemplo 10, etapa A) en THF (0,5 ml) se le añadió trietilamina (TEA) (77,5 μ l, 557 μ mol) y anhídrido propilfosfónico (T_3P) (solución al 50 % en peso en THF) (0,15 ml, 223 μ mol) respectivamente. Después de 1 min, el intermedio derivado del ácido carboxílico activado se añadió a la solución de 5-bromoisotiazol-4-amina (30 mg, 167 μ mol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24 h, después de ese tiempo se concentró, después se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3×5 ml) y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el sólido pardo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: (S)-N-(5-Bromoisotiazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. Una solución de (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(5-bromoisotiazol-4-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (en bruto de la etapa A) se disolvió en TFA (5,6 ml, 558 μ mol) y se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (método F) para producir el compuesto del título (25 mg,

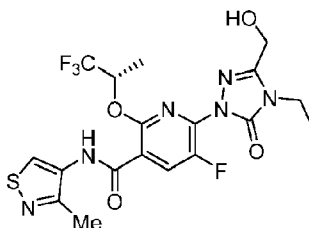
40,3 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para $C_{17}H_{15}BrF_4N_6O_4S$, 555,3; m/z encontrado, 555 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,50 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,12 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,21 (s, 1H), 1,71 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 16: (S)-N-(3-Cloropiridazin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



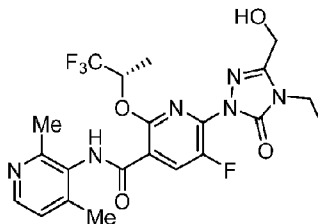
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-cloropiridazin-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}ClF_4N_7O_4$, 505,1; m/z encontrado, 506 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,02 (s, 1H), 9,06 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,22 (h, J = 6,6 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,93 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 17: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metilisotiazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



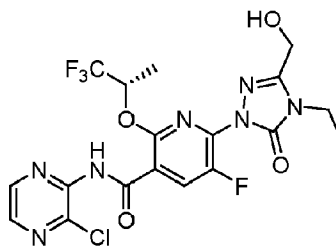
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-metilisotiazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}F_4N_6O_4S$, 490,1; m/z encontrado, 491 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,46 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 18: (S)-N-(2,4-Dimetilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



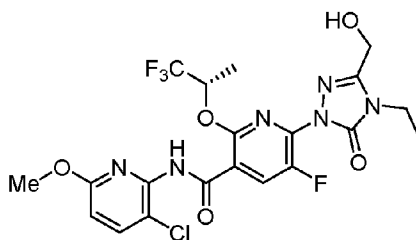
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2,4-dimetilpiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_4N_6O_4$, 498,1; m/z encontrado, 499 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,90 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,93 (sept., J = 6,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 19: (S)-N-(3-Cloropirazin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidrometil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



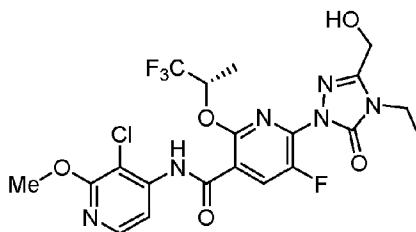
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-cloropirazin-2-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}ClF_4N_7O_4$, 505,1; m/z encontrado, 506 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,08 (s, 1H), 8,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,12 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 21: (S)-N-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



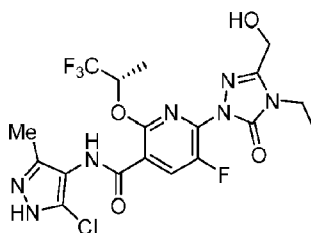
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-cloro-6-metoxipiridin-2-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_5$, 534,1; m/z encontrado, 535 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,69 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,07 - 3,74 (m, 5H), 1,64 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 24: (S)-N-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



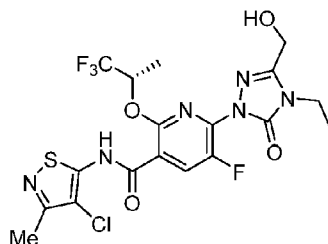
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-cloro-2-metoxipiridin-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_5$, 534,1; m/z encontrado, 535 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,97 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,19 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,69 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 25: (S)-N-(5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



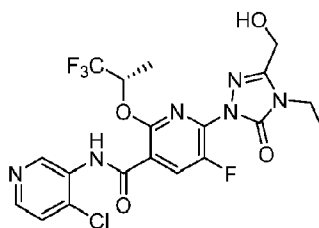
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que sustituye 5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}ClF_4N_7O_4$, 507,1; m/z encontrado, 508 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,07 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,52 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,02 - 5,81 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 26: (S)-N-(4-Cloro-3-metilisotiazol-5-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



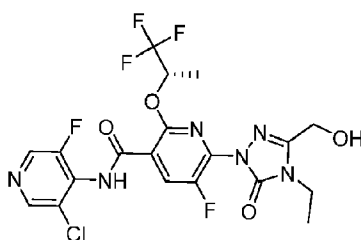
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 4-cloro-3-metilisotiazol-5-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}ClF_4N_6O_4S$, 524,1; m/z encontrado, 525 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,36 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,08 (sept., J = 6,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 27: (S)-N-(4-Cloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



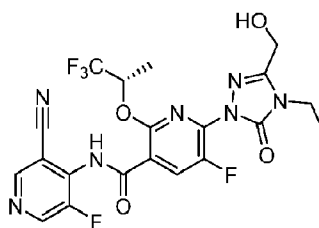
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 4-cloropiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}ClF_4N_6O_4$, 504,1; m/z encontrado, 505 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,66 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 8,47 - 8,22 (m, 2H), 7,43 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,16 (h, J = 6,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,94 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 4H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 28: (S)-N-(3-Cloro-5-fluoropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15 excepto que se sustituye 3-cloro-5-fluoropiridin-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}ClF_5N_6O_4$, 522,1; m/z encontrado, 523,2 $[M+H]^+$. OS, 522,1; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,33 (s, 1H) 8,45 - 8,64 (m, 2H) 5,98 (s, 1H) 4,70 (d a, J = 3,91 Hz, 2H) 3,92 (d, J = 7,34 Hz, 2H) 1,69 (d, J = 6,36 Hz, 3H) 1,32 - 1,45 (m, 3H).

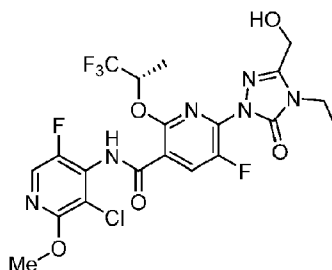
Ejemplo 29: (S)-N-(3-Ciano-5-fluoropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



Etapa A: (S)-6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-fluoropiridin-4-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, etapa A, excepto que se sustituye 4-amino-5-fluoronicotinonitrilo en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{22}F_5N_7O_4$, 603,5; m/z encontrado, 603 $[M+H]^+$.

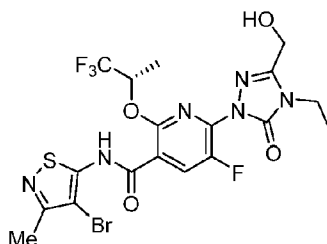
Etapa B: (S)-N-(3-Ciano-5-fluoropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. A una mezcla de (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3-ciano-5-fluoropiridin-4-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (60 mg, 0,0994 mmol) en cloruro de metileno anhidro (DCM) (0,815 ml) se le añadió gota a gota tricloruro de boro (1 M en cloruro de metileno (0,298 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadieron unas pocas gotas de metanol (MeOH) a la mezcla. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (DCM) y agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (DCM). La fase orgánica combinada se secó con $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Isco, columna de sílice de 4 g, gradiente de fase móvil de 100 % de heptano a 70 % de heptano, 30 % de acetato de etilo) para producir el producto deseado (18 mg, rendimiento de un 35 %). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}F_5N_7O_4$, 513,4; m/z encontrado, 513,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,47 (s, 1H) 8,58 (d, J = 9,29 Hz, 1H) 7,55 (d, J = 7,83 Hz, 1H) 7,36 - 7,49 (m, 2H) 5,95 (s, 1H) 4,70 (d, J = 6,36 Hz, 2H) 3,80 - 3,99 (m, 2H) 1,70 (d, J = 6,36 Hz, 3H) 1,43 (t, J = 7,09 Hz, 3H).

Ejemplo 30: (S)-N-(3-Cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



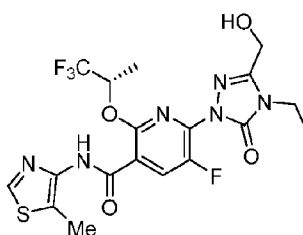
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-4-amina (intermedio 4) en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}ClF_5N_6O_5$, 552,1; m/z encontrado, 553 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,33 (s, 1H), 8,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,98 (sept, J = 6,5 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 31: (S)-N-(4-Bromo-3-metilisotiazol-5-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



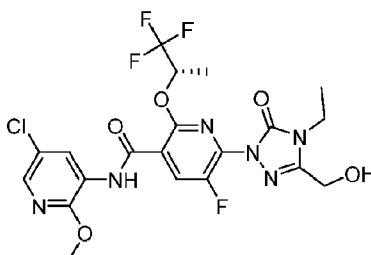
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 4-bromo-3-metilisotiazol-5-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}BrF_4N_6O_4S$, 568; m/z encontrado, 569,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,34 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,16 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,12 (s, 1H), 1,74 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 32: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(5-metiltiazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



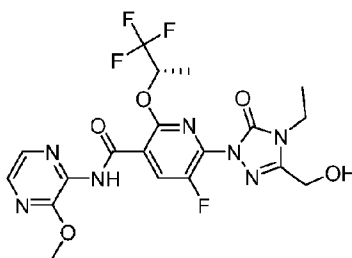
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 5-metiltiazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}F_4N_6O_4S$, 490,1; m/z encontrado, 491 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,31 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,91 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,75 - 1,61 (m, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 33: (S)-N-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



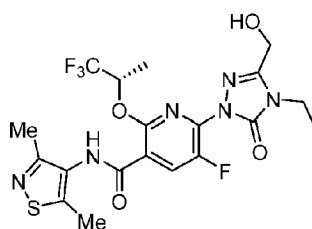
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos representativos del ejemplo 15, excepto que se sustituye 5-cloro-2-metoxi-piridin-3-ilamina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_5$, 534,1; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,91 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,70 (d, J = 6,36 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,92 (d, J = 7,34 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 6,36 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,34 Hz, 3H).

Ejemplo 34: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metoxipirazin-2-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



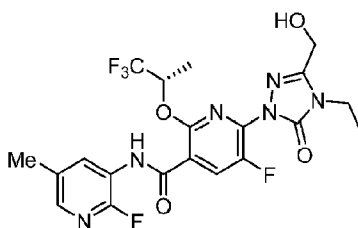
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-metoxipirazin-2-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}F_5N_7O_4$, 501,14; m/z encontrado, 502,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,13 (s, 1H) 8,58 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H) 8,01 - 8,15 (m, 1H) 7,88 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H) 5,95 - 6,13 (m, 1H) 4,70 (d, $J = 6,36$ Hz, 2H) 4,08 (s, 3H) 3,92 (d, $J = 7,34$ Hz, 2H) 2,21 (t, $J = 6,60$ Hz, 1H) 1,68 (d, $J = 6,85$ Hz, 3H) 1,43 (t, $J = 7,09$ Hz, 4H).

Ejemplo 35: (S)-N-(3,5-Dimetilisotiazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



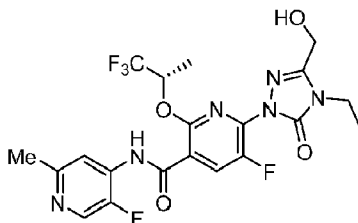
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3,5-dimetilisotiazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{20}F_4N_6O_4S$, 504; m/z encontrado, 505 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,83 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,92 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 36: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



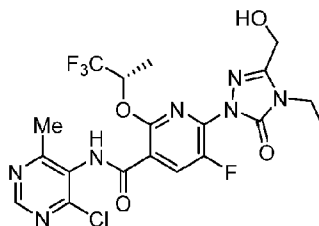
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-fluoro-5-metilpiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}F_5N_6O_4$, 502,1; m/z encontrado, 503 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,82 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,77 (dd, $J = 9,5, 2,2$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,03 (sept., $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,92 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 37: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

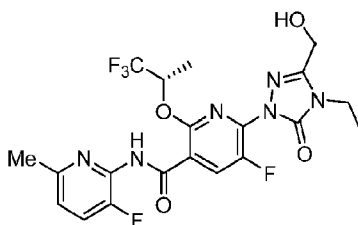


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 5-fluoro-2-metilpiridin-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}F_5N_6O_4$, 502,1; m/z encontrado, 503 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,95 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,48 - 8,20 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,93 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

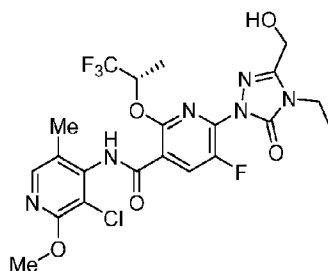
Ejemplo 38: (S)-N-(4-Cloro-6-metilpirimidin-5-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-

5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

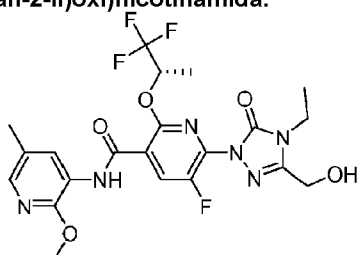
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 4-cloro-6-metilpirimidin-5-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{18}ClF_4N_7O_4$, 519,1; m/z encontrado, 502 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,17 (s, 1H), 8,49 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 5,92 (h, J = 6,5 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 39: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-fluoro-6-metilpiridin-2-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}F_5N_6O_4$, 502,1; m/z encontrado, 503 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,69 (s, 1H), 8,56 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,3, 3,4 Hz, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

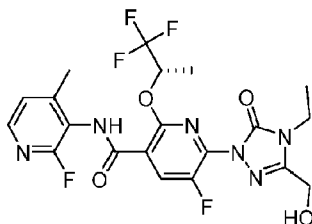
Ejemplo 40: (S)-N-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina (intermedio 5) en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}ClF_4N_6O_5$, 548,1; m/z encontrado, 549 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,26 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,04 - 5,95 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 41: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

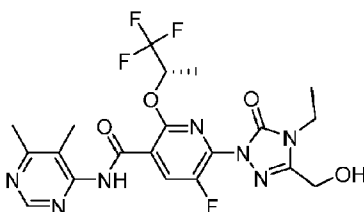
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos representativos del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-metoxi-5-metilpiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_4N_6O_5$, 514,16; m/z encontrado, 515,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,89 (s, 1H) 8,66 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H) 8,54 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H) 7,65 - 7,80 (m, 1H) 6,00 - 6,14 (m, 1H) 4,70 (d, $J = 6,36$ Hz, 2H) 4,03 (s, 3H) 3,92 (d, $J = 7,34$ Hz, 2H) 2,30 (s, 3H) 1,68 (d, $J = 6,85$ Hz, 3H) 1,43 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H).

Ejemplo 42: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



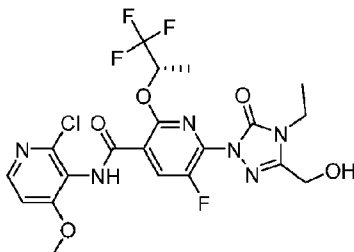
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos representativos del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-fluoro-4-metil-3-piridinamina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}F_5N_6O_4$, 502,14; m/z encontrado, 503,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,03 (s, 1H) 8,53 (d, $J = 9,78$ Hz, 1H) 8,03 (d, $J = 5,38$ Hz, 1H) 7,13 (d, $J = 4,89$ Hz, 1H) 5,85 - 5,97 (m, 1H) 4,70 (d, $J = 6,36$ Hz, 2H) 3,92 (c, $J = 7,34$ Hz, 2H) 2,36 (s, 3H) 1,69 (d, $J = 6,36$ Hz, 3H) 1,43 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H).

Ejemplo 43: (S)-N-(5,6-Dimetilpirimidin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos representativos del ejemplo 15, excepto que se sustituye 5,6-dimetil-4-pirimidina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}F_4N_7O_4$, 499,16; m/z encontrado, 500,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,48 (s, 1H) 8,83 (s, 1H) 8,54 (d, $J = 9,78$ Hz, 1H) 5,87 - 6,05 (m, 1H) 4,70 (d, $J = 6,36$ Hz, 2H) 3,92 (d, $J = 7,34$ Hz, 2H) 2,58 (s, 3H) 2,23 (s, 3H) 1,68 (d, $J = 6,36$ Hz, 3H) 1,43 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H).

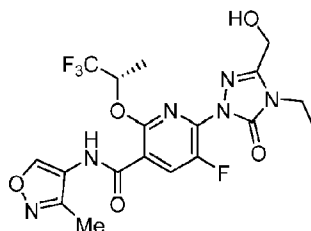
Ejemplo 44: (S)-N-(2-Cloro-4-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos representativos del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-cloro-4-metoxipiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_5$, 534,10; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,00 (s, 1H) 8,54 (d, $J = 9,78$ Hz, 1H) 8,27 (d, $J = 5,38$ Hz, 1H) 6,90 (d, $J = 5,87$ Hz, 1H) 5,92 (s, 1H) 4,70 (d, $J = 6,36$ Hz, 2H) 3,94 (s, 3H) 3,89 - 3,93 (m, 2H) 1,68 (d, $J = 6,36$ Hz, 3H) 1,43 (t, $J = 7,09$ Hz, 4H).

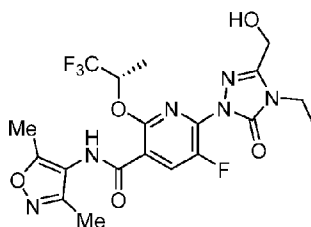
Ejemplo 45: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metilisoxazol-4-

il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



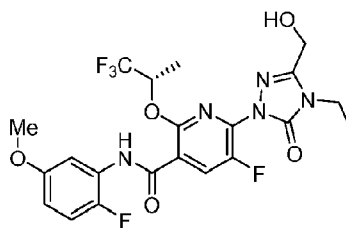
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-metilisoxazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}F_4N_6O_5$, 474,1; m/z encontrado, 475 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,17 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 1H), 1,69 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 46: (S)-N-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



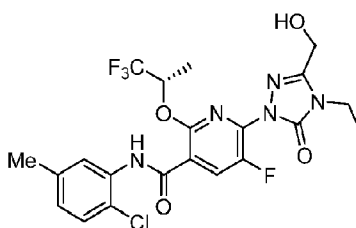
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3,5-dimetilisoxazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{20}F_4N_6O_5$, 488,1; m/z encontrado, 489 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,64 (s, 1H), 8,51 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,86 (sept., J = 6,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,69 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 47: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



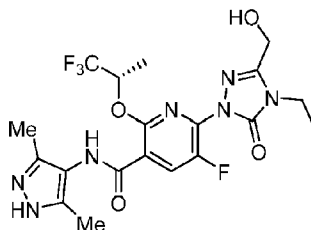
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-fluoro-5-metoxianilina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}F_5N_5O_5$, 517,1; m/z encontrado, 518 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,85 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 10,4, 9,0 Hz, 1H), 6,63 (dt, J = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 6,02 (sept., J = 6,4 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,16 (s, 1H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 48: (S)-N-(2-Cloro-5-metilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



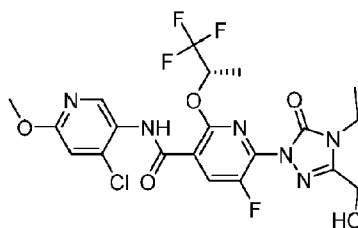
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-cloro-5-metilanilina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}ClF_4N_5O_4$, 517,1; m/z encontrado, 518 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,73 (s, 1H), 8,56 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,14 (sept., J = 6,5 Hz, 1H), 4,77 - 4,62 (m, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 49: (S)-N-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



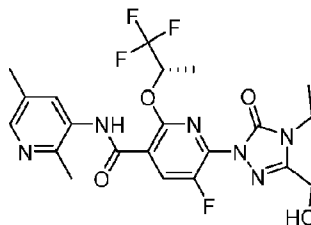
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{21}F_4N_7O_4$, 487,2; m/z encontrado, 488 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,68 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,86 (h, J = 6,5 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,67 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 50: (S)-N-(4-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



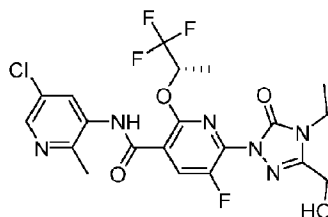
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos representativos del ejemplo 15, excepto que se sustituye 4-cloro-6-metoxipiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_5$, 534,10; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,48 (s, 1H) 9,10 (s, 1H) 8,56 (d, J = 9,78 Hz, 1H) 6,89 (s, 1H) 6,08 (dt, J = 13,21, 6,60 Hz, 1H) 4,70 (d, J = 6,85 Hz, 2H) 3,96 (s, 3H) 3,92 (d, J = 6,85 Hz, 2H) 1,67 (d, J = 6,36 Hz, 3H) 1,43 (t, J = 7,34 Hz, 3H).

Ejemplo 51: (S)-N-(2,5-Dimetilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

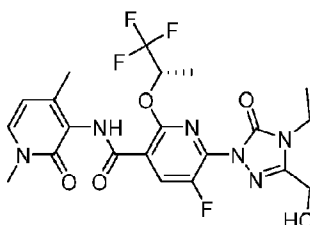


El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos representativos del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2,5-dimetilpiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_4N_6O_4$, 498,16; m/z encontrado, 499,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,15 (s, 1H) 8,57 (d, J = 9,29 Hz, 1H) 8,20 (d, J = 7,34 Hz, 2H) 6,07 (s, 1H) 4,70 (d, J = 6,36 Hz, 2H) 3,92 (c, J = 7,17 Hz, 2H) 2,54 (s, 3H) 2,36 (s, 3H) 1,68 (d, J = 6,36 Hz, 3H) 1,44 (t, J = 7,09 Hz, 3H).

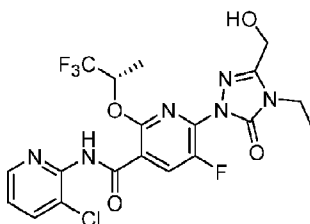
Ejemplo 52: (S)-N-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-

5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

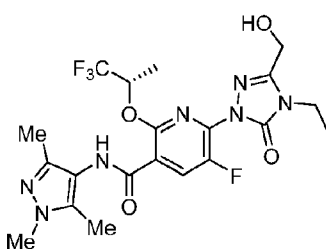
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos representativos del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-amino-5-cloropicolina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_4$, 518,11; m/z encontrado, 519,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,21 (s, 1H) 8,51 - 8,70 (m, 2H) 8,31 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H) 6,00 - 6,20 (m, 1H) 4,70 (d, $J = 6,36$ Hz, 2H) 3,92 (d, $J = 7,34$ Hz, 2H) 2,56 (s, 3H) 1,69 (d, $J = 6,85$ Hz, 3H) 1,44 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H).

Ejemplo 53: N-(1,4-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-piridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos representativos del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-amino-1,4-dimetil-1,2-dihidropiridin-2-ona en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_4N_6O_5$, 514,16; m/z encontrado, 515,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,28 (s, 1H) 8,50 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H) 7,12 (d, $J = 6,85$ Hz, 1H) 6,13 (d, $J = 6,85$ Hz, 1H) 5,93 (quin., $J = 6,48$ Hz, 1H) 4,69 (s, 2H) 3,91 (d, $J = 7,34$ Hz, 2H) 3,57 (s, 3H) 2,18 - 2,18 (m, 1H) 2,19 (s, 3H) 1,70 (d, $J = 6,36$ Hz, 3H) 1,42 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H).

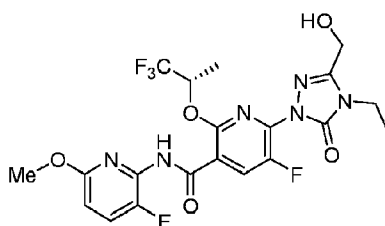
Ejemplo 54: (S)-N-(3-Cloropiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-cloropiridin-2-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{17}ClF_4N_6O_4$, 504,1; m/z encontrado, 505 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,93 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,0, 4,6$ Hz, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,33 (s, 1H), 1,66 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 55: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida.

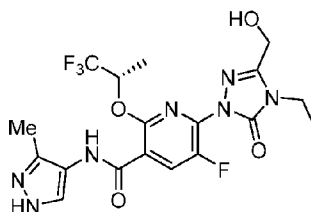
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{23}F_4N_7O_4$, 501,2; m/z encontrado, 502 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,65 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,18 (d, J = 5,4 Hz, 6H), 1,67 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 56: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



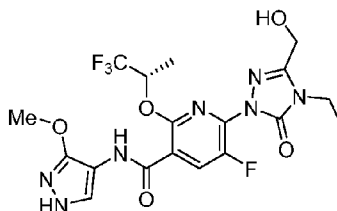
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-fluoro-6-metoxipiridin-2-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}F_5N_6O_5$, 518,1; m/z encontrado, 519 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,60 (s, 1H), 8,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,03 - 3,83 (m, 5H), 2,13 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 57: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



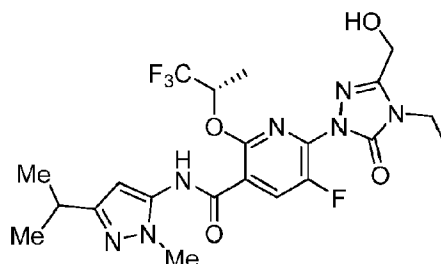
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-metil-1H-pirazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{19}F_4N_7O_4$, 473,1; m/z encontrado, 474 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,14 (s, 1H), 8,56 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 58: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

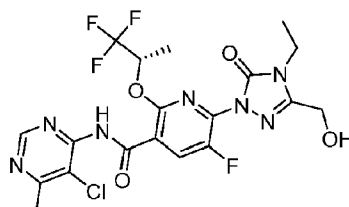


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-metoxi-1H-pirazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{19}F_4N_7O_5$, 489,1; m/z encontrado, 490 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,44 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,52 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,98 - 5,83 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,91 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

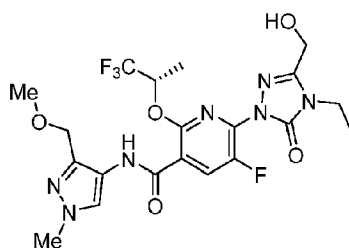
Ejemplo 59: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-isopropil-1-metil-

1H-pirazol-5-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

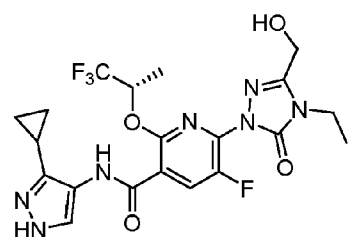
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-amina (intermedio 6) en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{25}F_4N_7O_4$, 515,2; m/z encontrado, 516 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,27 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 4,69 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,01 - 2,87 (m, 1H), 2,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 60: (S)-N-(5-Cloro-6-metilpirimidin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos representativos del ejemplo 15, excepto que se sustituye 5-cloro-6-metilpirimidin-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{18}ClF_4N_7O_4$, 519,10; m/z encontrado, 520,0 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,08 (s, 1H) 8,88 (s, 1H) 8,56 (d, J = 9,78 Hz, 1H) 6,02 - 6,22 (m, 1H) 4,70 (d, J = 6,36 Hz, 2H) 3,92 (d, J = 7,34 Hz, 2H) 2,67 (s, 3H) 1,68 (d, J = 6,85 Hz, 3H) 1,43 (t, J = 7,34 Hz, 4H).

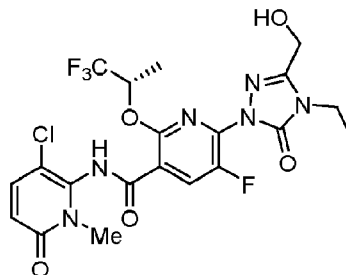
Ejemplo 61: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{23}F_4N_7O_5$, 517,2; m/z encontrado, 518 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,58 (s, 1H), 8,49 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,09 (sept., J = 6,6 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 3H), 4,53 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,02 - 3,78 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (s, 1H), 1,68 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 62: (S)-N-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.

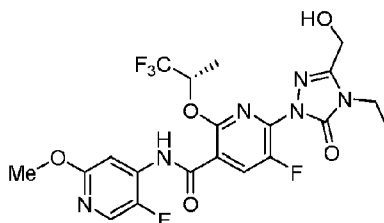
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}F_4N_7O_4$, 499,1; m/z encontrado, 500 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,36 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,32 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 113,0 Hz, 1H), 5,80 (td, J = 12,9, 6,3 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,79 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,03 - 1,82 (m, 1H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 30,6 Hz, 4H).

Ejemplo 64: (S)-N-(3-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



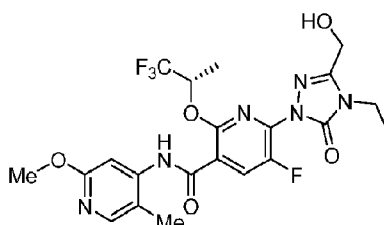
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 6-amino-5-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (intermedio 7) en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_5$, 534,1; m/z encontrado, 535 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,20 (s, 1H), 8,49 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,96 (sept., J = 6,5 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,93 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 65: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}F_5N_6O_5$, 518,1; m/z encontrado, 519 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,94 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,03 (m, 1H), 4,69 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 4,9 Hz, 5H), 2,29 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

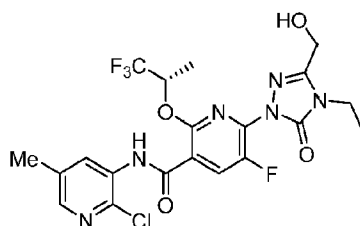
Ejemplo 66: (S)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_4N_6O_5$, 514,2; m/z encontrado, 515 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,21 (s, 1H), 8,57 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 9,1 Hz, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

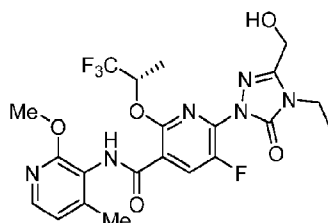
Ejemplo 67: (S)-N-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-

fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



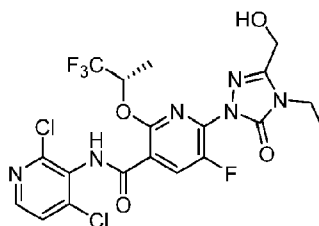
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-cloro-5-metilpiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_4$, 518,1; m/z encontrado, 519 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,78 (s, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,17 (m, 1H), 4,70 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 68: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



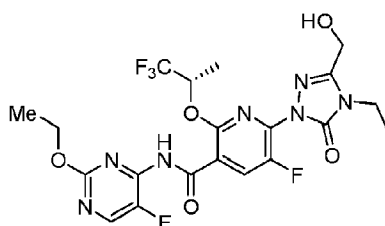
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-metoxi-4-metilpiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_4N_6O_5$, 514,1; m/z encontrado, 515 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,10 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,02 - 5,83 (m, 1H), 4,69 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 69: (S)-N-(2,4-Dicloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



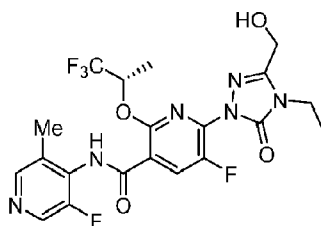
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2,4-dicloropiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}Cl_2F_4N_6O_4$, 538,1; m/z encontrado, 539 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 10,52 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,81 (dt, J = 17,0, 6,2 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,80 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 70: (S)-N-(2-Etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



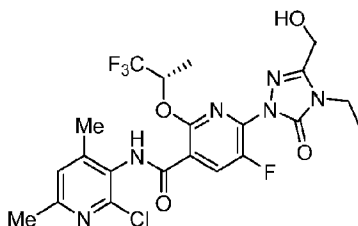
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}F_5N_7O_5$, 533,1; m/z encontrado, 534 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,32 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,83 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,64 (h, J = 6,5 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,37 - 1,24 (m, 6H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 71: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



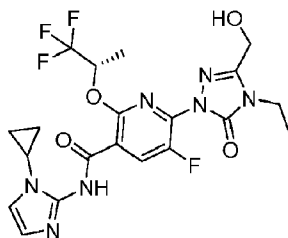
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-fluoro-5-metilpiridin-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}F_5N_6O_4$, 502,1; m/z encontrado, 503 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,17 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 23,2 Hz, 2H), 5,94 (sept., J = 6,5 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,93 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 72: (S)-N-(2-Cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-cloro-4,6-dimetilpiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}ClF_4N_6O_4$, 532,1; m/z encontrado, 533 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,12 (s, 1H), 8,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,96 (sept., J = 6,5 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

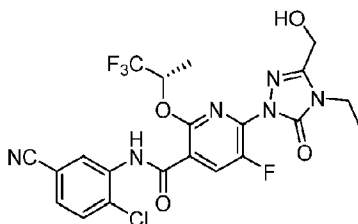
Ejemplo 73: (S)-N-(1-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 1-ciclopropil-1H-imidazol-2-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}F_4N_7O_4$, 499,2; m/z encontrado, 500 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,96 - 5,71 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,79 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (s, 1H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 4H).

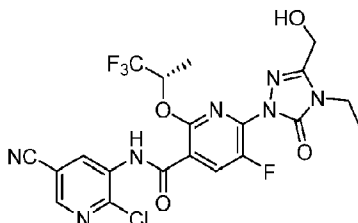
Ejemplo 74: (S)-N-(2-Cloro-5-cianofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-

fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



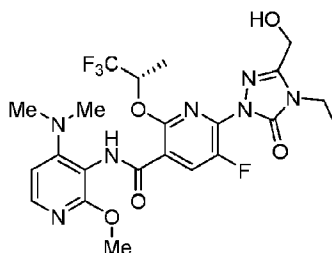
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-amino-4-clorobenzonitrilo en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{17}ClF_4N_6O_4$, 528,2; m/z encontrado, 529 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,88 (s, 1H), 8,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,16 (sept., J = 6,6 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 75: (S)-N-(2-Cloro-5-cianopiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



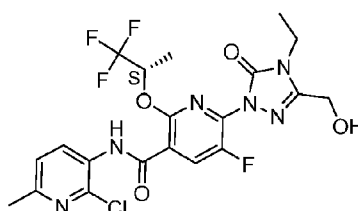
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 5-amino-6-cloronicotinonitrilo en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{16}ClF_4N_7O_4$, 529,1; m/z encontrado, 530 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,97 (s, 1H), 9,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,20 (sept., J = 6,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 76: (S)-N-(4-(Dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



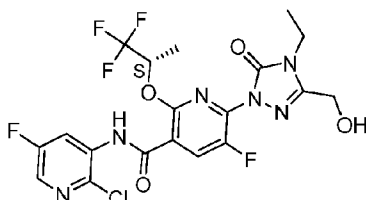
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-metoxi-N4,N4-dimetilpiridin-3,4-diamina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{25}F_4N_7O_5$, 543,2; m/z encontrado, 544 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,95 (s, 6H), 1,67 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 77: N-(2-Cloro-6-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



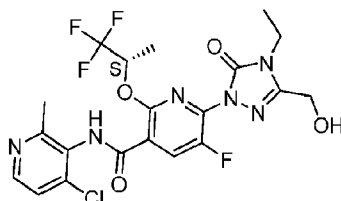
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos representativos del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-amino-2-cloro-6-metilpiridina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_4$, 518,11; m/z encontrado, 519,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,76 (s, 1H) 8,71 (d, J = 8,31 Hz, 1H) 8,54 (d, J = 9,78 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 8,31 Hz, 1H) 6,10 - 6,22 (m, 1H) 4,70 (d, J = 6,36 Hz, 2H) 3,92 (d, J = 6,85 Hz, 2H) 2,54 (s, 3H) 1,69 (d, J = 6,36 Hz, 3H) 1,43 (t, J = 7,09 Hz, 3H).

Ejemplo 78: N-(2-Cloro-5-fluoro-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxil]piridin-3-carboxamida.



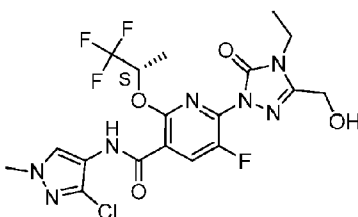
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos representativos del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-cloro-5-fluoropiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}ClF_5N_6O_4$, 522,08; m/z encontrado, 523,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,90 (s, 1H) 8,72 - 8,92 (m, 1H) 8,53 (d, J = 9,29 Hz, 1H) 8,08 (d, J = 2,45 Hz, 1H) 6,09 - 6,32 (m, 1H) 4,70 (d, J = 6,36 Hz, 2H) 3,92 (d, J = 7,34 Hz, 2H) 1,70 (d, J = 6,85 Hz, 3H) 1,43 (t, J = 7,34 Hz, 3H).

Ejemplo 79: N-(4-Cloro-2-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxil]piridin-3-carboxamida.



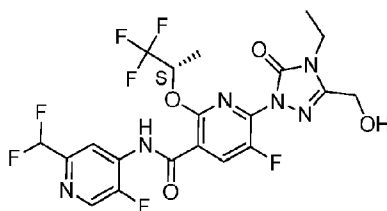
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 4-cloro-2-metilpiridin-3-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_4$, 518,1; m/z encontrado, 519 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,10 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,00 - 5,90 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 80: N-(3-Cloro-1-metil-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxil]piridin-3-carboxamida.



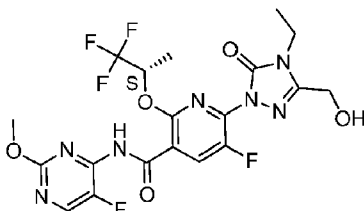
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 3-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{18}ClF_4N_7O_4$, 507,1; m/z encontrado, 508 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,32 (s, 1H), 8,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,91 (d, J = 10,2 Hz, 5H), 2,71 - 2,54 (m, 1H), 1,67 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 81: N-[2-(Difluorometil)-5-fluoro-4-piridil]-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxil]piridin-3-carboxamida.



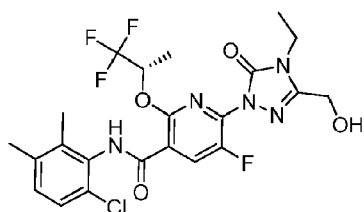
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 2-(difluorometil)-5-fluoropiridin-4-amina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{17}F_7N_6O_4$, 538,1; m/z encontrado, 539 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,09 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 6,03 (sept., J = 6,4 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 1H), 1,70 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 82: 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



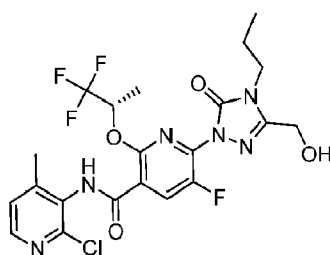
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-amina en el lugar 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{18}F_5N_7O_5$, 519,1; m/z encontrado, 520 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,92 (s, 1H), 8,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 1H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 83: N-(6-Cloro-2,3-dimetil-fenil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se sustituye 6-cloro-2,3-dimetilanilina en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}ClF_4N_5O_4$, 531,1; m/z encontrado, 532 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,06 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,95 (sept., J = 6,6 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,91 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 84: N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(hidroximetil)-5-oxo-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



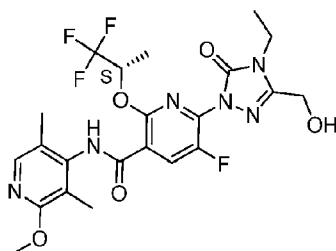
Etapa A: 6-(4-Alil-3-((benciloxi)metil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapas A a C, excepto que se sustituye 4-alil-5-((benciloxi)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (intermedio 9) en la etapa C. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{22}ClFN_4O_4$, 460,1; m/z encontrado, 461,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 5,80-5,92 (m, 1H), 5,17-5,33 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,40-4,44 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,36 Hz, 6H).

Etapa B: (S)-6-(4-Alil-3-((benciloxi)metil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo. Una solución de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (0,116 ml, 1,302 mmol) en THF (1 ml) se agitó a -10 °C en atmósfera de argón durante 30 min. Esta solución se añadió a una solución de 6-(4-alil-3-((benciloxi)metil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinato de isopropilo en THF (2,5 ml) a -78 °C que se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , heptano al 100 % a heptano al 60%) para producir el producto deseado (260 mg, rendimiento de un 44 %). MS (ESI): masa calc. para $C_{25}H_{26}F_4N_4O_5$, 538,2; m/z encontrado, 539,3 $[M+H]^+$.

Etapa C: (S)-5-Fluoro-6-(3-(hidroximetil)-5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo. Una solución de (S)-6-(4-alil-3-((benciloxi)metil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo (producto del ejemplo 84 de la etapa B, 50 mg, 0,0929 mmol) en MeOH (0,57 ml) con Pd/C (10 %) como catalizador se hidrogenó a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite®. El filtrado se lavó con DCM/MeOH. El disolvente se evaporó hasta sequedad para dar (50 mg, rendimiento cuantitativo). MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{22}F_4N_4O_5$, 450,2; m/z encontrado, 451,2 $[M+H]^+$.

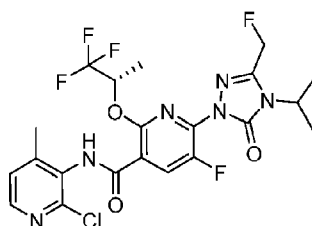
Etapa D: N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(hidroximetil)-5-oxo-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridin-3-carboxamida. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa E, excepto que se sustituye 3-amino-2-cloro-4-metilpiridina en el lugar de 2-cloro-6-fluoroanilina e (S)-5-fluoro-6-(3-(hidroximetil)-5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo en el lugar de (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}ClF_4N_6O_4$, 532,12; m/z encontrado, 533,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,21 (s, 1H) 8,54 (d, J = 9,29 Hz, 1H) 8,23 (d, J = 4,89 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 5,38 Hz, 1H) 5,86 - 6,09 (m, 1H) 4,69 (d, J = 6,36 Hz, 2H) 3,74 - 3,93 (m, 2H) 2,34 (s, 3H) 1,78 - 1,93 (m, 2H) 1,69 (d, J = 6,36 Hz, 3H) 1,03 (t, J = 7,34 Hz, 3H).

Ejemplo 85: 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(2-metoxi-3,5-dimetil-4-piridil)-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridin-3-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 2-metoxi-3,5-dimetilpiridin-4-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}ClF_5N_6O_4$, 532,12; m/z encontrado, 533,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,92 (s, 1H) 8,55 (d, J = 9,78 Hz, 1H) 7,92 (s, 1H) 5,85 - 6,04 (m, 1H) 4,70 (d, J = 6,36 Hz, 2H) 3,96 (s, 3H) 3,91 (s, 1H) 2,16 (s, 3H) 2,11 (s, 3H) 1,67 (d, J = 6,36 Hz, 3H) 1,43 (t, J = 7,09 Hz, 3H).

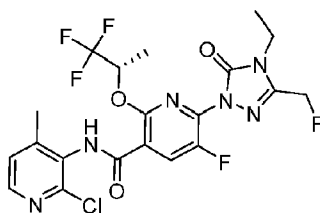
Ejemplo 86: (S)-2-(5-(((2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-12-azanoil)carbonil)-3-fluoro-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-5-(fluorometil)-4-isopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.



Etapa A: Metanosulfonato de (S)-(1-(5-((2-cloro-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-fluoro-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metilo. A una solución de N-(2-cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(hidroximetil)-4-isopropil-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida (ejemplo 89, 55 mg, 0,103 mmol), en DCM (0,4 ml) a 0 °C se le añadió Net_3 (28,7 μl , 0,206 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (8,0 μl , 0,103 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y H_2O . La capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se usaría en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$, 610,10; m/z encontrado, 611,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B: (S)-2-(5-(((2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-12-azanoil)carbonil)-3-fluoro-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-5-(fluorometil)-4-isopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona. A una solución de metanosulfonato de (S)-(1-(5-((2-cloro-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)-3-fluoro-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-isopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metilo en THF (1,1 ml) a 0 °C se le añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) (1,0 M en THF, 0,36 ml, 0,362 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y posteriormente se calentó hasta 50 °C durante 20 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6,8 mg, 12 % de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_5\text{N}_6\text{O}_3$, 534,12; m/z encontrado, 535,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,20 (s, 1H), 8,55 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,16 Hz, 1H), 5,97 (td, J = 6,42, 13,08 Hz, 1H), 5,87-6,01 (m, 1H), 5,18-5,49 (m, 1H), 4,45 (td, J = 6,85, 13,69 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,36 Hz, 3H), 1,59-1,63 (m, 6H).

Ejemplo 87: N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.

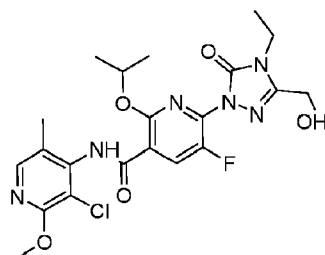


Etapa A: (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo. Una mezcla de (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo (ejemplo 1, producto de la etapa D, 400 mg, 0,76 mmol) y ácido trifluoroacético (TFA) (15 ml, 0,76 mmol) se agitó a 65 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM, se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para producir el compuesto del título (260 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido castaño. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_5$, 436,1; m/z encontrado, 437,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,34 - 1,38 (m, 6H) 1,39 - 1,44 (m, 3H) 1,53 - 1,57 (m, 3H) 2,14 (t, J = 6,60 Hz, 1H) 3,90 (c, J = 7,01 Hz, 2H) 4,68 (d, J = 6,36 Hz, 2H) 5,19 - 5,30 (m, 1H) 5,66 (m, 1H) 8,13 (d, J = 9,29 Hz, 1H).

Etapa B: (S)-6-(4-Etil-3-(fluorometil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo. A una mezcla de (S)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo (120 mg, 0,275 mmol) en DCM (4,4 ml) a -78 °C se le añadió DAST (0,168 ml, 1,375 mmol). La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se dejó agitando durante 12 horas. La reacción se interrumpió con MeOH y se diluyó con DCM. La capa acuosa se extrajo (3 $\times$) con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , eluyendo con un gradiente de 0 a 50 % de acetato de etilo en heptano) para producir el compuesto del título como un aceite transparente (107 mg, 0,244 mmol, 89 % de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_4$, 438,1; m/z encontrado, 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,14 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,65 (td, J = 6,54, 12,84 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,22-5,34 (m, 2H), 3,90 (c, J = 7,34 Hz, 2H), 1,54-1,59 (m, 5H), 1,30-1,46 (m, 10H).

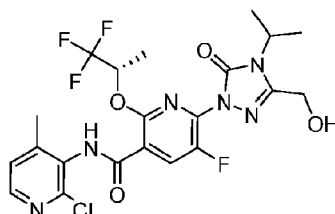
Etapa C: N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 4, etapa A, excepto que se usa 3-amino-2-cloro-4-metilpiridina en lugar de 3-amino-2-cloropiridina. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_5\text{N}_6\text{O}_3$, 520,10; m/z encontrado, 521,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 9,20 (s, 1H), 8,56 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 5,96 (td, J = 6,54, 12,84 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,92 (c, J = 7,17 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,67-1,72 (m, 3H), 1,42-1,47 (m, 3H).

Ejemplo 88: N-(3-Cloro-2-metoxi-5-metil-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-isopropoxi-piridin-3-carboxamida.



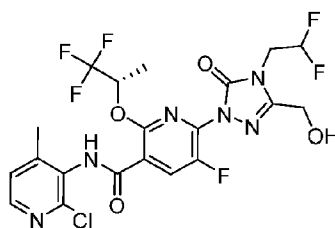
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, etapas A-B excepto que se sustituye 3-cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-amina (intermedio 5) en el lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina y ácido 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotínico (intermedio 20) en el lugar de (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{28}H_{30}ClF_3N_6O_5$, 584,2; m/z encontrado, 585 $[M+H]^+$. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,91 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,97 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H), 5,63 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,8-3,9 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,51 (d, 6H, $J = 5,9$ Hz), 1,4-1,4 (m, 3H).

Ejemplo 89: N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(hidroximetil)-4-isopropil-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 90, excepto que se usa 5-((benciloxi)metil)-4-isopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (intermedio 10) en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}ClF_4N_6O_4$, 532,12; m/z encontrado, 533,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1,58 - 1,63$ (m, 6H) 1,68 (d, $J = 6,36$ Hz, 3H) 2,34 (s, 3H) 2,37 - 2,43 (m, 1H) 4,47 (dt, $J = 13,69, 6,85$ Hz, 1H) 4,69 (s, 2H) 5,98 (dt, $J = 12,72, 6,36$ Hz, 1H) 7,17 - 7,23 (m, 1H) 8,23 (d, $J = 4,89$ Hz, 1H) 8,53 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H) 9,21 (s, 1H).

Ejemplo 90: N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-(2,2-difluoroetil)-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.

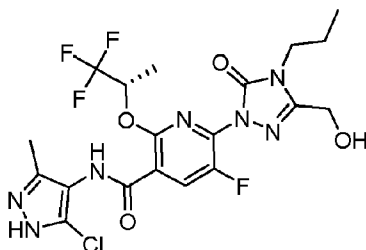


Etapas A: (S)-6-(3-((Benciloxi)metil)-4-(2,2-difluoroetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapas A a E, excepto que se sustituye 5-((benciloxi)metil)-4-(2,2-difluoroetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (intermedio 11) en la etapa C y se sustituye 3-amino-2-cloro-4-metilpiridina en el lugar de 2-cloro-6-fluoroanilina en la etapa E. MS (ESI): masa calc. para $C_{27}H_{23}ClF_6N_6O_4$, 644,14; m/z encontrado, 645,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1,68 - 1,72$ (m, 3H) 2,34 (s, 3H) 4,15 - 4,29 (m, 2H) 4,58 - 4,61 (m, 2H) 4,61 - 4,65 (m, 2H) 5,91 - 6,00 (m, 1H) 6,05 - 6,24 (m, 1H) 7,18 - 7,23 (m, 1H) 7,34 - 7,41 (m, 5H) 8,23 (d, $J = 4,89$ Hz, 1H) 8,56 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H) 9,20 (s, 1H).

Etapas B: N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-(2,2-difluoroetil)-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida. Una mezcla de (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-(2,2-difluoroetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(2-cloro-4-metilpiridin-3-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (70 mg, 0,11 mmol) y ácido trifluoroacético (TFA) (2,7 ml, 0,5 mmol) se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (método F) para producir el compuesto del título (6 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calc. para

$C_{20}H_{17}ClF_6N_6O_4$, 554,09; m/z encontrado, 555,0 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,20 (s, 1H), 8,55 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H), 6,15 (t, J = 4,16 Hz, 1H), 5,91-6,03 (m, 1H), 4,76 (d, J = 5,87 Hz, 2H), 4,31 (dt, J = 4,16, 13,82 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,63-1,75 (m, 4H).

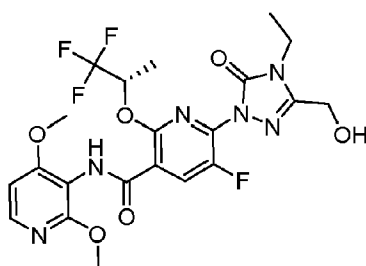
Ejemplo 91: N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(hidroximetil)-5-oxo-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



Etapas A: (S)-5-Fluoro-6-[3-(hidroximetil)-5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]nicotinato de isopropilo. Una solución de (S)-6-(4-alil-3-((benciloxi)metil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]nicotinato de isopropilo (producto del ejemplo 84 de la etapa B, 160 mg, 0,297 mmol) en MeOH (1,80 ml) con Pd/C (10 %) (31 mg) como catalizador se hidrogenó a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite®. El filtrado se lavó con DCM/MeOH. El disolvente se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (82 mg, rendimiento de un 82,1 %) y se usó sin purificación. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{22}F_4N_4O_5$, 450,2; m/z encontrado, 451,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,13 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,56 - 5,77 (m, 1H), 5,12 - 5,33 (m, 1H), 4,67 (d, J = 5,87 Hz, 2H), 3,65 - 3,88 (m, 2H), 1,75 - 1,94 (m, 3H), 1,56 (d, J = 6,36 Hz, 3H), 1,36 (dd, J = 6,11, 3,67 Hz, 7H), 1,01 (t, J = 7,58 Hz, 4H).

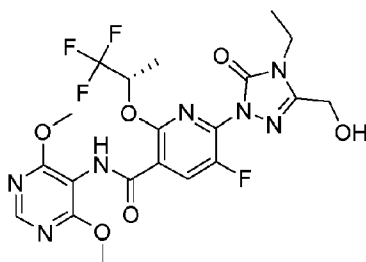
Etapas B: N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(hidroximetil)-5-oxo-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa E, excepto que se sustituye 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en el lugar de 2-cloro-6-fluoroanilina y (S)-5-fluoro-6-[3-(hidroximetil)-5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]nicotinato de isopropilo en el lugar de (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-[(1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi]nicotinato de isopropilo (33 mg, rendimiento de un 25,9 %). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{20}ClF_4N_7O_4$, 521,1; m/z encontrado, 522,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,83 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,78 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,67 - 3,93 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,77 - 1,93 (m, 3H), 1,66 - 1,70 (m, 4H), 1,03 (t, J = 7,34 Hz, 3H).

Ejemplo 93: N-(2,4-Dimetoxi-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



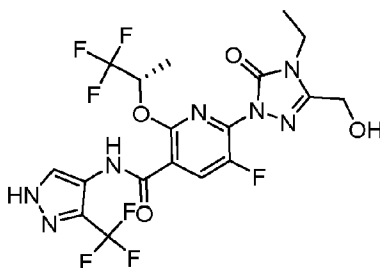
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 2,4-dimetoxipiridin-3-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_4N_6O_6$, 530,44; m/z encontrado, 531,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,88 (s, 1H), 8,51 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,89 (sept., J = 6,5 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (d, J = 8,7 Hz, 5H), 1,66 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 94: N-(4,6-Dimetoxipirimidin-5-il)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



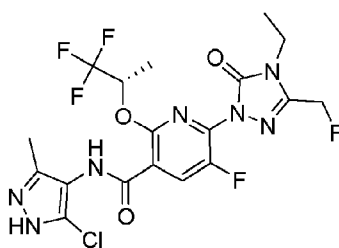
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 4,6-dimetoxipirimidin-5-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}F_4N_7O_6$, 531,42; m/z encontrado, 532,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,50 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,79 (dt, $J = 25,2, 6,2$ Hz, 2H), 4,49 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,94 (s, 6H), 3,79 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,54 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 95: 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-N-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-carboxamida.



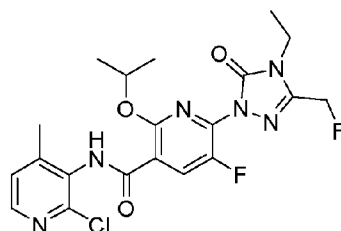
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}F_7N_7O_4$, 527,36; m/z encontrado, 528,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,82 (s, 1H), 8,50 - 8,29 (m, 2H), 5,99 - 5,74 (m, $J = 9,0, 7,8$ Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,79 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,54 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 96: N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



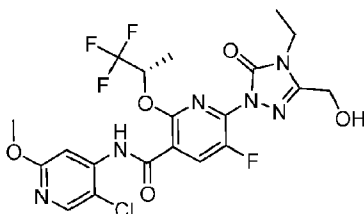
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 87, excepto que se usa 5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 2-cloro-4-metilpiridin-3-amina en la etapa C. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{17}ClF_5N_7O_3$, 509,1; m/z encontrado, 510,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,05 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 5,91 (quin., $J = 6,48$ Hz, 1H), 5,27-5,49 (m, 2H), 3,91 (c, $J = 7,34$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,63-1,74 (m, 3H), 1,44 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H).

Ejemplo 97: N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-isopropoxi-piridin-3-carboxamida.



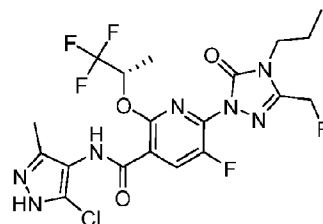
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 87, etapas A-C, excepto que se usa 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotinato de isopropilo (intermedio 21) en lugar de 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo en la etapa C. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{21}ClF_2N_6O_3$, 466,1; m/z encontrado, 467 $[M+H]^+$. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,84 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 5,63 (td, 1H, $J = 6,1$, 12,2 Hz), 5,31 (s, 1H), 5,43 (d, 1H, $J = 46,5$ Hz), 3,91 (c, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,35 (s, 3H), 1,52 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz), 1,44 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

Ejemplo 98: N-(5-Cloro-2-metoxi-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



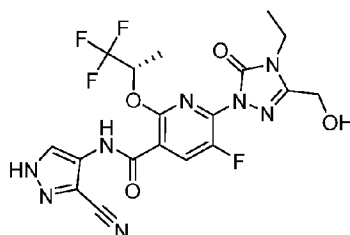
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 5-cloro-2-metoxipiridin-4-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_5$, 534,1; m/z encontrado, 535,0 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,86 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 9,78$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,70 (d, $J = 6,36$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (d, $J = 7,34$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J = 6,85$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H).

Ejemplo 99: N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-5-oxo-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



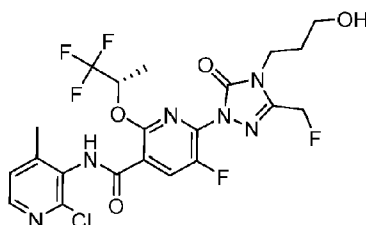
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 1, etapa E, excepto que se usa 5-cloro-3-metil-4-amino-1H-pirazol en lugar de 2-cloro-6-fluoroanilina y (S)-5-fluoro-6-(3-(fluorometil)-5-oxo-4-propil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo (ejemplo 92, producto de la etapa A) en el lugar de (S)-6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo (24 mg, rendimiento de un 40,6 %). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}ClF_5N_7O_3$, 523,1; m/z encontrado, 524,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,57 - 9,73 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 5,81 - 6,00 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,70 - 3,90 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,76 - 1,96 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 6,85$ Hz, 3H), 1,04 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H).

Ejemplo 100: N-(3-Ciano-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 4-amino-1H-pirazol-3-carbonitrilo en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{16}F_4N_8O_4$, 484,12; m/z encontrado, 485,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10,55 (s, 1H), 8,40 - 8,26 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,79 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,55 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 101: N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(3-hidroxiopropil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.

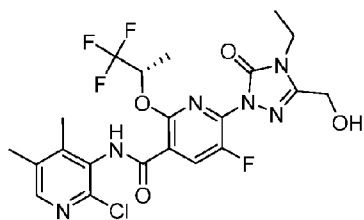


Etapa A: (S)-6-(4-alil-3-(fluorometil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 87, etapas A - B, excepto que se usa (S)-6-(4-alil-3-((benciloxi)metil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo (producto del ejemplo 84 de la etapa B) en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{19}F_5N_4O_4$, 450,13; m/z encontrado, 451,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,15 (dd, $J = 7,34, 8,80$ Hz, 1H), 5,85-6,02 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,20-5,38 (m, 4H), 4,39-4,54 (m, 2H), 1,52-1,59 (m, 4H), 1,34-1,39 (m, 6H).

Etapa B: (S)-5-Fluoro-6-(3-(fluorometil)-4-(3-hidroxiopropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo. A una solución de (S)-6-(4-alil-3-(fluorometil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo (67 mg, 0,149 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadió 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano) (0,5 M en THF, 0,446 ml, 0,223 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se interrumpió con NaOH 1 N (2,7 ml, 2,7 mmol) y H_2O_2 ac. (solución al 30 %, 0,5 ml, 4,22 mmol). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , eluyendo con un gradiente de 0-60 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (70 mg, 0,09 mmol, 57 % de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{21}F_5N_4O_5$, 468,14; m/z encontrado, 469,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,11-8,19 (m, 1H), 5,64 (td, $J = 6,54, 12,84$ Hz, 1H), 5,32-5,46 (m, 2H), 5,20-5,28 (m, 1H), 3,99-4,06 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 2H), 1,54-1,57 (m, 3H), 1,34-1,38 (m, 6H).

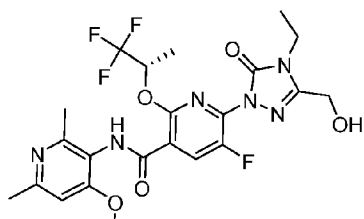
Etapa C: N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(3-hidroxiopropil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida. A una solución de 2-cloro-4-metilpiridin-3-amina (49 mg, 346 μ mol) en diclorometano (DCM) (0,7 ml) se le añadió gota a gota trimetilaluminio ($AlMe_3$) (2 M, 173 μ l) a 0 °C, después se le añadió solución de (S)-5-fluoro-6-(3-(fluorometil)-4-(3-hidroxiopropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo (54 mg, 115 μ mol) en DCM (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (1 ml) y se diluyó con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml $\times$ 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (método F) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 40 % de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{20}ClF_5N_6O_4$, 550,12; m/z encontrado, 551,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,20 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 4,89$ Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 5,94 (td, $J = 6,36, 12,72$ Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,05 (t, $J = 6,36$ Hz, 2H), 3,71 (c, $J = 5,38$ Hz, 2H), 2,70 (t a, $J = 6,11$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,02 (quin., $J = 5,87$ Hz, 2H), 1,69 (d, $J = 6,36$ Hz, 3H).

Ejemplo 102: N-(2-Cloro-4,5-dimetil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



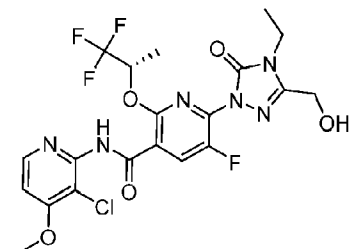
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 2-cloro-4,5-dimetilpiridin-3-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}ClF_4N_6O_4$, 532,12; m/z encontrado, 533,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,69 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 103: 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(4-metoxi-2,6-dimetil-3-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



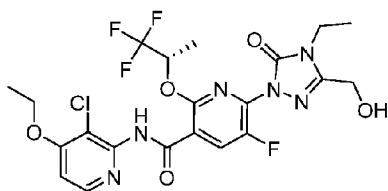
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 4-metoxi-2,6-dimetilpiridin-3-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}F_4N_6O_5$, 528,17; m/z encontrado, 529,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,51 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,93 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 104: N-(3-Cloro-4-metoxi-2-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 3-cloro-4-etoxipiridin-2-amina (intermedio 12) en lugar de 3-amino-2-cloropiridina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_5$, 534,1; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,87 (s, 1H), 8,59 (d, J = 9,78 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,38 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 6,68 - 6,85 (m, 1H), 5,94 - 6,20 (m, 1H), 4,70 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (d, J = 7,34 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 6,36 Hz, 4H), 1,43 (t, J = 7,34 Hz, 4 H).

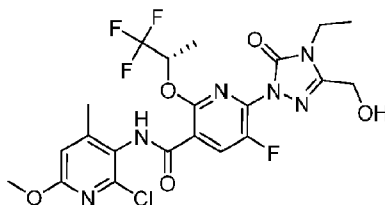
Ejemplo 105: N-(3-Cloro-4-etoxi-2-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 3-cloro-4-etoxipiridin-2-amina en lugar de 3-amino-2-cloropiridina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}ClF_4N_6O_5$, 548,1; m/z encontrado, 549,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,88 (s, 1H), 8,59 (d, J =

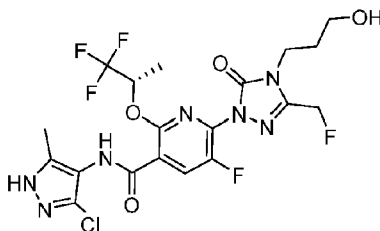
9,78 Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 5,38$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 5,87$ Hz, 1H), 5,98 - 6,15 (m, 1H), 4,70 (d, $J = 6,36$ Hz, 2H), 4,21 (c, $J = 7,01$ Hz, 2H), 3,92 (c, $J = 7,17$ Hz, 2H), 1,66 (d, $J = 6,36$ Hz, 3H), 1,52 (t, $J = 7,09$ Hz, 4H), 1,43 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H).

Ejemplo 106: N-(2-Cloro-6-metoxi-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



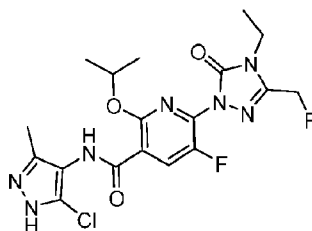
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 2-cloro-6-metoxi-4-metilpiridin-3-amina (intermedio 14) en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}ClF_4N_6O_5$, 548,12; m/z encontrado, 549 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,97 (sept., $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 107: N-(3-Cloro-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(3-hidroxipropil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



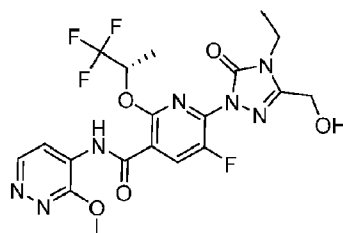
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 101, etapas A-C, excepto que se usa 5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 2-cloro-4-metilpiridin-3-amina en la etapa C. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}ClF_5N_7O_4$, 539,11; m/z encontrado, 540,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,01 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 5,89 (td, $J = 6,54, 12,84$ Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,04 (t, $J = 6,36$ Hz, 2H), 3,71 (d a, $J = 4,89$ Hz, 2H), 2,77 (s a, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,95-2,06 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 4H).

Ejemplo 108: N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-isopropoxi-piridin-3-carboxamida.



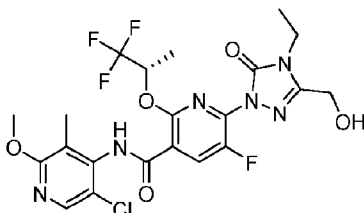
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 96, etapa A-B, excepto que se usa 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotinato de isopropilo (intermedio 21) en lugar de 6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{20}ClF_2N_7O_3$, 455,1; m/z encontrado, 456 $[M+H]^+$. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,44 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz), 5,58 (td, 1H, $J = 6,1, 12,2$ Hz), 5,43 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,91 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,37 (s, 3H), 1,67 (d a, 1H, $J = 6,8$ Hz), 1,52 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz), 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Ejemplo 109: 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(3-metoxipiridazin-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



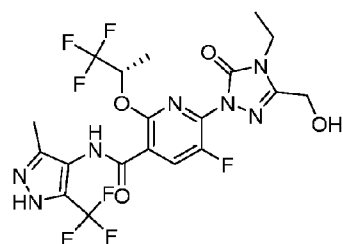
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 3-metoxipiridazin-4-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{19}F_4N_7O_5$, 501,14; m/z encontrado, 502,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,05 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,60 - 8,40 (m, 2H), 6,08 (sept., $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,93 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,70 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 110: N-(5-Cloro-2-metoxi-3-metil-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



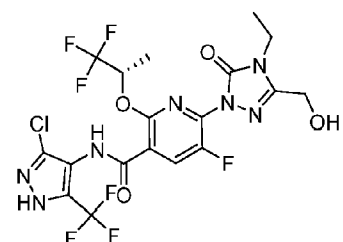
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 5-cloro-2-metoxi-3-metilpiridin-4-amina (intermedio 15) en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}ClF_4N_6O_5$, 548,12; m/z encontrado, 549,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,61 - 8,48 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,70 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,02 - 3,83 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,68 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,51 - 1,38 (m, 3H).

Ejemplo 111: 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



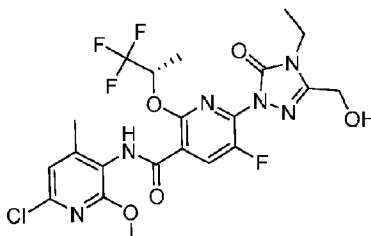
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{18}F_7N_7O_4$, 541,13; m/z encontrado, 542,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,36 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,95 (sept., $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 2H), 3,92 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 112: N-[3-Cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



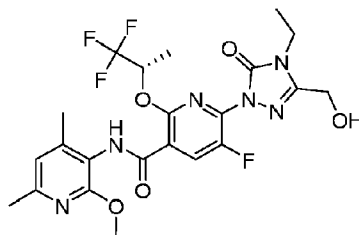
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 3-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{18}H_{15}ClF_7N_7O_4$, 561,08; m/z encontrado, 562 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,89 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,66 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 113: N-(6-Cloro-2-metoxi-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



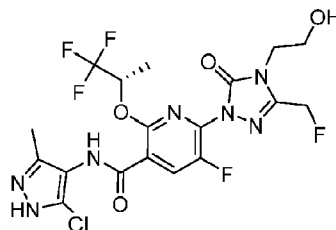
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 6-cloro-2-metoxi-4-metilpiridin-3-amina (intermedio 16) en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}ClF_4N_6O_5$, 548,12; m/z encontrado, 549,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,65 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 114: 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(2-metoxi-4,6-dimetil-3-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{24}F_4N_6O_5$, 528,17; m/z encontrado, 529,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 115: N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



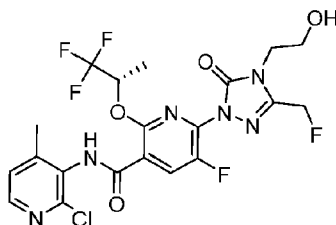
Etapas: Etapa A: (S)-5-Fluoro-6-(3-(fluorometil)-5-oxo-4-(2-oxoetil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo. Una mezcla de (S)-6-(4-alil-3-(fluorometil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo (ejemplo 97, etapa A, 200 mg, 0,44 mmol), peryodato de sodio (190 mg, 0,88 mmol), osmiato de potasio (VI) dihidrato (16,4 mg, 0,04 mmol) en una mezcla 2:1 de dioxano/agua (2,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y H_2O y se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo (3 $\times$) con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La reacción en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas: Etapa B: (S)-5-Fluoro-6-(3-(fluorometil)-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo. A una solución de (S)-5-fluoro-6-(3-(fluorometil)-5-oxo-4-(2-oxoetil)-4,5-

dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinato de isopropilo (170 mg, 0,376 mmol) en MeOH (1,5 ml) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (36 mg, 0,94 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y en agitación durante 2 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3×). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con un gradiente de 40-100 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (125 mg, 0,275 mmol). MS (ESI): masa calc. para C₁₇H₁₉F₅N₄O₅, 454,13; m/z encontrado, 455,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,15 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,66 (quin., J = 6,48 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,36-5,41 (m, 1H), 5,21-5,28 (m, 1H), 3,93-4,08 (m, 4H), 2,16-2,22 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,36 Hz, 3H), 1,36 (dd, J = 3,91, 6,36 Hz, 6H).

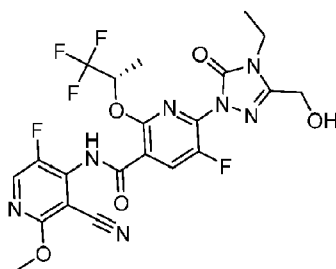
Etapas C: N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(2-hidroxietyl)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 4, etapa A, excepto que se usa 5-cloro-3-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 3-amino-2-cloropiridina. MS (ESI): masa calc. para C₁₈H₁₇ClF₅N₇O₄, 525,10; m/z encontrado, 526,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,99 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, J = 9,78 Hz, 1H), 5,91 (td, J = 6,54, 12,84 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,03-4,07 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,32-2,35 (m, 3H), 2,27-2,30 (m, 1H), 1,67-1,71 (m, 3H).

Ejemplo 116: N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(2-hidroxietyl)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



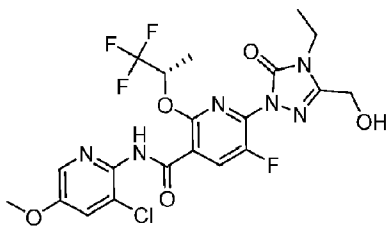
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 115, etapas A-C, excepto que se usa 2-cloro-4-metilpiridin-3-amina en la etapa C. MS (ESI): masa calc. para C₂₀H₁₈ClF₅N₆O₄, 536,10; m/z encontrado, 537,1 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,20 (s, 1H), 8,56 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 4,89 Hz, 1H), 5,96 (td, J = 6,36, 12,72 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,94-4,11 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (t, J = 4,65 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 6,36 Hz, 3H).

Ejemplo 117: N-(3-Ciano-5-fluoro-2-metoxi-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



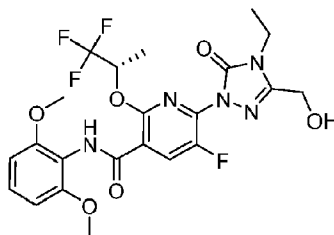
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 29, excepto que se usa 4-amino-5-fluoro-2-metoxinicotinonitrilo (intermedio 17) en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para C₂₁H₁₈F₅N₇O₅, 543,41; m/z encontrado, 544 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,70 (s, 1H), 8,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,69 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,31 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 118: N-(3-Cloro-5-metoxi-2-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



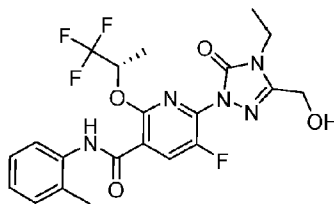
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 3-cloro-5-metoxipiridin-2-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_5O_5$, 534,10; m/z encontrado, 535,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,67 (s, 1H), 8,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,00 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,04 - 3,81 (m, 5H), 1,66 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,45 - 1,39 (m, 3H).

Ejemplo 119: N-(2,6-Dimetoxifenil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



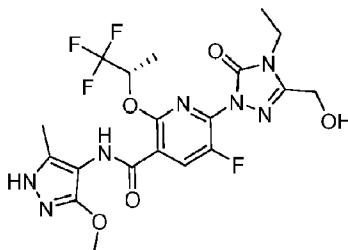
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 2,6-dimetoxianilina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{22}H_{23}F_4N_5O_6$, 529,19; m/z encontrado, 530,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,95 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,89 (h, J = 6,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,96 - 3,78 (m, 8H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 1,66 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 120: 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(o-tolil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



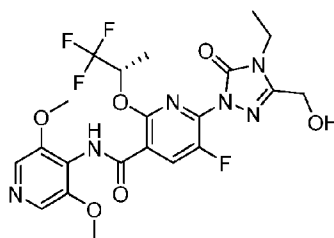
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa o-toluidina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}F_4N_5O_4$, 483,15; m/z encontrado, 484,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,14 (s, 1H), 8,58 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,05 (sept., J = 6,6 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,90 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 121: 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(3-metoxi-5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



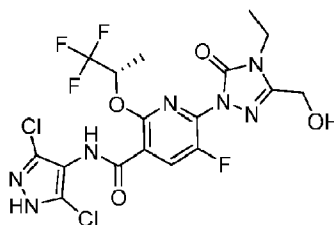
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 3-metoxi-5-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{21}F_4N_7O_5$, 503,2; m/z encontrado, 504,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,81 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,52 (d, J = 9,78 Hz, 1H), 5,81 - 6,02 (m, 1H), 4,68 (d, J = 3,91 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (d, J = 7,34 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,36 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,34 Hz, 3H).

Ejemplo 122: N-(3,5-Dimetoxi-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 3,5-dimetoxipiridin-4-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_4N_6O_6$, 530,15; m/z encontrado, 531,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,11 (s, 1H), 8,54 (dd, J = 9,6, 1,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 5,90 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,98 (d, J = 1,1 Hz, 6H), 3,92 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,46 - 1,39 (m, 3H).

Ejemplo 123: N-(3,5-Dicloro-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



Etapa A: 3-Cloro-4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol. A una solución de 3-cloro-4-nitro-1H-pirazol (150 mg, 1,017 mmol) en EtOAc (1,5 ml) se le añadieron ácido 4-metilbencenosulfónico (TsOH) (9,671 mg, 0,0508 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano [DHP] (139,149 μ l, 0,922 g/ml, 1,525 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua + K_2CO_3 sólido, después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (Isco-fase normal, de heptano/acetato de etilo = 100/0 a heptano/acetato de etilo = 40/60) para producir el compuesto del título (220 mg, rendimiento de un 93,4 %) como un aceite incoloro. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,41 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 8,80, 2,45 Hz, 1H), 4,08 (d a, J = 11,74 Hz, 1H), 3,73 (ddd, J = 11,74, 7,58, 4,65 Hz, 1H), 2,13 - 2,30 (m, 1H), 1,88 - 2,08 (m, 2H), 1,65 - 1,75 (m, 3H), 1,18 - 1,37 (m, 3H), 0,88 (t, J = 6,60 Hz, 2 H).

Etapa B: 3,5-Dicloro-4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol. A una solución de 3-cloro-4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (145 mg, 0,626 mmol) en THF (1,1 ml) se le añadió LiHMDS (529,672 μ l, 1,3 M, 0,689 mmol) a -78 °C en atmósfera de N_2 . La reacción se agitó a -78 °C durante 45 min y después se añadió gota a gota una solución de hexacloroetano (444,5 mg, 1,878 mmol) en THF (1 ml). La reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NH_4Cl saturada acuosa, después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (Isco-fase normal, de heptano/acetato de etilo = 100/0 a heptano/acetato de etilo = 40/60) para producir el compuesto del título (48 mg, 28,8 %).

Etapa C: 3,5-Dicloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-amina. Una solución de 3,5-dicloro-4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (40 mg, 0,15 mmol), hierro (41,977 mg, 0,752 mmol), NH_4Cl (40,206 mg, 0,752 mmol) en MeOH (0,4 ml), THF (0,4 ml) y agua destilada (0,4 ml) se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (35 mg, rendimiento de un 64,1 %) y se usó sin purificación. MS (ESI): masa calc. para $C_8H_{11}Cl_2N_3O$, 235,0; m/z encontrado, 236,1.

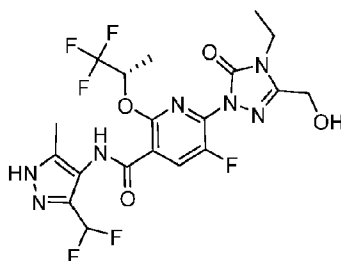
Etapa D: 6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3,5-dicloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-2-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 3,5-dicloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{29}H_{29}Cl_2F_4N_7O_5$, 701,1; m/z encontrado, 702,0 $[M+H]^+$.

Etapa E: (S)-6-(3-((Benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3,5-dicloro-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-2-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. Una solución de 6-(3-((benciloxi)metil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(3,5-dicloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-2-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (42 mg, 0,0598 mmol) en HCl (4 M en dioxano) (298,936 μ l, 4 M, 1,196 mmol) y DCM (500 μ l, 7,806 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h y a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó

mediante la adición de agua, después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (55 mg, rendimiento cuantitativo) y se usó sin purificación. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_4$, 617,1; m/z encontrado, 618,2.

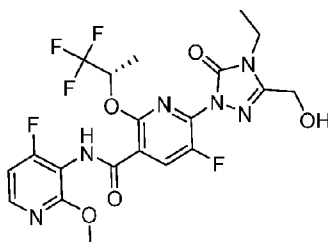
Etapla F: N-(3,5-Dicloro-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida. El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 3,5-dicloro-1H-pirazol-4-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_4$, 527,1; m/z encontrado, 528,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,78 (s, 1H), 8,53 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,85 - 5,97 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92 (d, J = 7,34 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 6,36 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,34 Hz, 4H).

Ejemplo 124: N-[3-(Difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



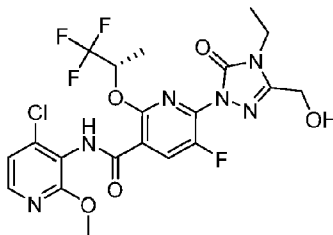
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 3-(difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-amina en lugar de 5-bromoisotiazol-4-amina en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_4$, 523,14; m/z encontrado, 524,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 9,5, 1,1 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 5,94 (sept., J = 6,5 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,91 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,64 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,54 - 1,38 (m, 3H).

Ejemplo 125: 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(4-fluoro-2-metoxi-3-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



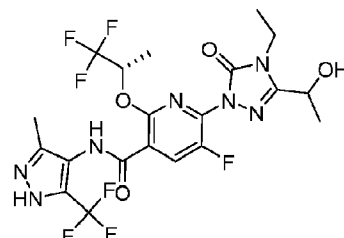
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 4, etapas A y B, excepto que se usa 4-fluoro-2-metoxipiridin-3-amina (intermedio 18) en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_5$, 518,13; m/z encontrado, 519,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = ppm 9,06 (s, 1H), 8,51-8,57 (m, 1H), 8,00-8,08 (m, 1H), 6,79-6,86 (m, 1H), 5,88-5,97 (m, 1H), 4,66-4,71 (m, 2H), 3,99-4,04 (m, 3H), 3,88-3,96 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 1H), 1,67-1,71 (m, 3H), 1,40-1,47 (m, 3H).

Ejemplo 126: N-(4-Cloro-2-metoxi-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 15, excepto que se usa 4-cloro-2-metoxipiridin-3-amina (intermedio 19) en la etapa A. MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{19}ClF_4N_6O_5$, 534,10; m/z encontrado, 535,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,06 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,78 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,38 Hz, 1H), 5,92 (td, J = 6,24, 12,96 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 6,36 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,86-3,97 (m, 2H), 2,25 (t, J = 6,60 Hz, 1H), 1,66-1,70 (m, 3H), 1,40-1,46 (m, 3H).

Ejemplo 127: (Racémica)-6-[4-etil-3-(1-hidroxietil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridin-3-carboxamida.



Etapa A: Ácido (S)-4-etil-1-(3-fluoro-5-((3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico. A una solución de (S)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (ejemplo 111, 157 mg, 0,29 mmol) en acetona (2,0 ml) se le añadió permanganato de potasio (229,1 mg, 1,45 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitando durante 30 min. Después de completarse, la reacción se enfría hasta 0 °C y se interrumpe con solución acuosa al 10 % de $Na_2S_2O_3$. La reacción se filtró a través de Celite®. Se añadió H_2O al filtrado y posteriormente se extrajo (2×) con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (121 mg, 0,22 mmol, 75 % de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{19}H_{16}F_7N_7O_5$, 555,1; m/z encontrado, 556,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 8,25 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,02 (td, J = 6,72, 12,96 Hz, 1H), 4,19 (c, J = 6,85 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,36 Hz, 3H), 1,33-1,38 (m, 3H).

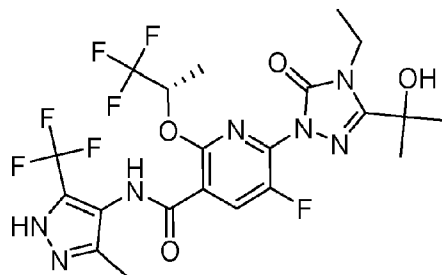
Etapa B: (S)-6-(4-etil-3-(metoxi(metil)carbamoil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. A una solución de ácido (S)-4-etil-1-(3-fluoro-5-((3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico en DCM (1,5 ml) se le añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (18,8 mg, 0,19 mmol), DIPEA (0,08 ml, 0,481 mmol) y HATU (73 mg, 0,19 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó en DCM y H_2O y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo (3×) con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , eluyendo en 0-80 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (78 mg, 0,13 mmol, 81 % de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{21}F_7N_8O_5$, 598,15; m/z encontrado, 599,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,78 (s a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,78 Hz, 1H), 5,94 (td, J = 6,54, 12,84 Hz, 1H), 3,93-4,06 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,30-3,52 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,36 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,34 Hz, 3H).

Etapa C: (S)-6-(3-Acetil-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida. A una solución de (S)-6-(4-etil-3-(metoxi(metil)carbamoil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (55 mg, 0,09 mmol) en THF (0,5 ml) a -78 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3 M, 0,034 ml, 0,101 mmol), gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C durante una hora, después se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se interrumpe con NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3×). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación con cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , eluyendo con un gradiente de 0-50 de acetato de etilo en heptano) proporcionó el compuesto del título (30 mg, 0,054 mmol, 59 % de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{18}F_7N_7O_4$, 553,13; m/z encontrado, 554,1 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,97 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,58 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,93 (td, J = 6,36, 12,72 Hz, 1H), 4,18 (c, J = 6,85 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,65-1,69 (m, 3H), 1,37 (t, J = 7,09 Hz, 3H).

Etapa D: (Racémica)-6-[4-etil-3-(1-hidroxietil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridin-3-carboxamida. A una solución de (S)-6-(3-acetil-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (28 mg, 0,051 mmol) en MeOH (0,25 ml) a 0 °C se le añadió $NaBH_4$ (3,8 mg, 0,10 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. La reacción se concentró, y el residuo se recogió en DCM, se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (Phenomenex Gemini-NX, C18, 150 × 30 mm, 5 μ m; 30 ml/min; tampón A: NH_4OH 20

mM/agua tampón B: MeCN; gradiente: 20 % de B durante 2 min después gradiente lineal hasta 1000 % de B durante 10 min) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 0,036 mmol, 71 % de rendimiento). MS (ESI): masa calc. para $C_{20}H_{20}F_7N_7O_4$, 555,15; m/z encontrado, 556,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,79 (s a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,51 (d, J = 9,78 Hz, 1H), 5,94 (td, J = 6,36, 12,72 Hz, 1H), 4,89 (t a, J = 6,36 Hz, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,70 (d, J = 6,36 Hz, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,09 Hz, 3H).

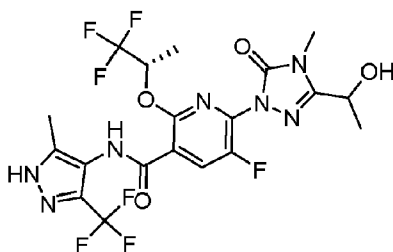
Ejemplo 128: 6-[4-Etil-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento representativo del ejemplo 101, etapa D, sustituyendo 6-(4-etil-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida (ejemplo 127, producto de la etapa C). MS (ESI): masa calc. para $C_{21}H_{22}F_7N_7O_4$, 569,16; m/z encontrado, 570,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10,37 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,50 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,09 (c, J = 7,34 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,69-1,74 (m, 6H), 1,65-1,67 (m, 3H), 1,40-1,45 (m, 3H).

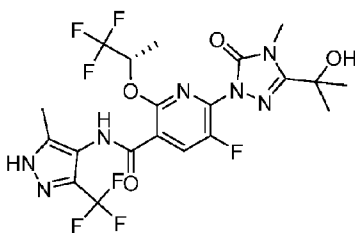
Los ejemplos 130 y 131 pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos como se describe a continuación.

Ejemplo 130: 5-Fluoro-6-(3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



El compuesto del título puede prepararse de manera análoga a N-(4-cloro-2-metoxi-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida (ejemplo 127), usando 5-((benciloxi)metil)-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona en lugar de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

Ejemplo 131: (S)-5-Fluoro-6-(3-(2-hidroxi-2-metil-etil)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-(((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida.



El compuesto del título puede prepararse de manera análoga a 6-[4-etil-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida (ejemplo 128), usando 5-((benciloxi)metil)-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona en lugar de 5-((benciloxi)metil)-4-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

5 Datos biológicos

Las actividades inhibitoras de DHODH de los compuestos de los ejemplos 1-128 se evaluaron usando los siguientes ensayos. Los valores de concentración eficaz semimáxima (CE50) se resumen en la tabla 2.

10 Ensayos biológicos

Ensayo *in vitro*: Ensayo enzimático de DHODH

15 Para detectar las actividades enzimáticas de DHODH, se añade dicloroindofenol (DCIP) como aceptador final de electrones en el ensayo. El DCIP puede aceptar electrones de la coenzima Q reducida generada en el ensayo, o de dihidroorotato (DHO) mediante FMN al unirse presumiblemente al bolsillo de ubiquinona. Las soluciones de DCIP son azules, con una absorbancia intensa a aproximadamente 600 nm, pero se vuelve incolora tras reducción (*J. Biol. Chem.* (1986) 261, 11386). El tampón de ensayo contenía HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 0,5 mM y Triton X-100 al 0,1 % en agua MilliQ. El sustrato, que consiste en DHO 20 mM, CoQ₆ 5 mM y DCIP 1 mM en tampón de ensayo, inicia la reacción. El ensayo se desarrolló en modo de punto final al interrumpir la reacción con el potente inhibidor de DHODH brequinar. Las mediciones de absorbancia se obtuvieron usando el espectrofotómetro de lectura de placas BMG Phera Star. La DHODH humana purificada se adquirió de Proteros (cat. n.º PR-0044). Los compuestos químicos se adquirieron de Sigma-Aldrich, Teknova y Avanti Polar Lipids. La manipulación de líquidos se realizó usando Labcyte Echo y Formulatrix Tempest.

Ensayo *in vitro*: Ensayo celular de MOLM-13

30 Se obtuvieron células MOLM-13 de DSMZ y se mantuvieron en RPMI 1640 + Glutamax + HEPES 25 mM (Invitrogen, catálogo número 72400) complementado con suero fetal bovino termoinactivado al 10 % (FBS; Invitrogen, catálogo número 16140). El día anterior a la configuración del ensayo, las células se sedimentaron, se resuspendieron en medio reciente, se contaron y las células se sembraron a $0,4 \times 10^6$ células/ml en un matraz T150. En el día del ensayo, las células se sedimentaron, se resuspendieron en medio reciente, se contaron y se sembraron a 5000 células/pocillo en microplacas de histocultivo de 96 pocillos opacas blancas tratadas (Perkin Elmer, catálogo número 6005680). Las células se expusieron a diferentes concentraciones de compuestos de ensayo a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 72 horas inmediatamente después de la siembra. La viabilidad celular se adquirió en un lector de multimarcador Perkin Elmer Envision 2104 usando el ensayo CellTiter-Glo (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Tabla 2.

Ejemplo n.º	CE50 (nM) de ensayo enzimático de DHODH	CE50 (nM) de ensayo celular de MOLM-13
1	0,237	0,156
2	6,1	5,2
3	0,245	0,037
4	2,8	6,5
5	1,2	2,0
6	0,369	1,47
7	0,5	0,219
8	22,1	15,7
9	31,8	18,5
10	22,9	60,9
11	<1,69	0,5
12	324	672
13	22	3,3
14	<1,69	0,2

ES 2 971 680 T3

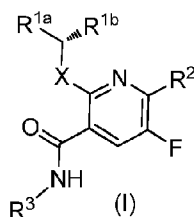
15	3,1	2,5
16	734	>1000
17	30,9	87,9
18	3,7	12,8
19	40,4	51,3
20	4,3	108
21	1,2	1,8
22	1,5	445
23	13,6	90
24	10,8	10,1
25	0,84	3,0
26	108	>100
27	4,7	7,7
28	2,3	4,7
29	2,5	4,4
30	1,2	1,3
31	233	>100
32	13,6	25,3
33	52,5	>100
34	360	>100
35	1,9	6,1
36	58,6	>100
37	200	>100
38	2394	>100
39	14,1	16,5
40	0,31	0,3
41	17,4	52,4
42	2,4	4,3
43	815	>100
44	3,9	10,7
45	142	>100
46	12,7	32,5
47	13,5	6,9
48	0,761	0,553
49	6,4	21,1
50	0,852	1,83
51	6,4	52,4
52	13	68,9
53	144	>100
54	5,2	6,9
55	17,3	>100
56	4,6	5,2
57	1,7	20,2
58	5,8	23,2
59	98,1	>100
60	254	>100
61	365	>100
62	2,7	8,5
63	865	>100
64	101	>100
65	202	>100
66	9,9	19,9
67	5,7	46,5
68	0,87	0,886
69	0,611	0,673
70	489	>100
71	5,6	21,1
72	0,895	1,4
73	95,2	>100
74	1,7	13
75	19,2	>100

ES 2 971 680 T3

76	3,6	27,9
77	14,0	13,2
78	12,3	25,0
79	1,9	5,3
80	7,2	12,9
81	568	>100
82	729	>100
83	0,69	0,73
84	5,1	4,8
85	0,91	1,1
86	3,90	1,80
87	0,448	1,136
88	1,16	2,343
89	10,7	4,09
90	23,1	14,901
91	3,856	2,04
92	0,639	0,435
93	13,8	4,14
94	>33	48,0
95	2,09	1,23
96	0,382	0,320
97	1,15	1,06
98	91,4	41,6
99	0,975	0,380
100	>100	19,0
101	39,4	19,4
102	20,1	1,39
103	>100	17,3
104	6,62	7,59
105	3,40	4,60
106	2,90	0,792
107	18,1	1,50
108	0,851	0,170
109	>100	>100
110	0,367	0,282
111	1,93	0,345
112	4,12	0,303
113	1,07	0,416
114	0,415	0,368
115	4,10	1,25
116	20,5	7,23
117	1,03	15,6
118	4,64	6,38
119	2,25	1,48
120	0,246	<0,169
121	23,0	2,47
122	>100	9,10
123	2,46	0,208
124	3,31	0,371
125	3,69	1,11
126	0,312	0,328
127	4,22	0,938
128	9,55	4,46

REIVINDICACIONES

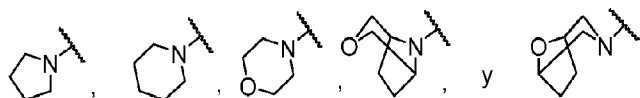
1. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I):



en donde

X se selecciona del grupo que consiste en: O, S y NR^a;

cuando X es NR^a; R^a es H o CH₃; o R^a y R^{1a} se juntan para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en:

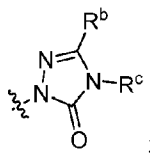


en donde el anillo heterocíclico está sustituido con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y Oalquilo C₁₋₆;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{1b} es CH₃ o CHF₂; o R^{1a} y R^{1b} se juntan para formar cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; oxetanilo; tetrahydrofuranoilo; y tetrahidropiranoilo;

R² es

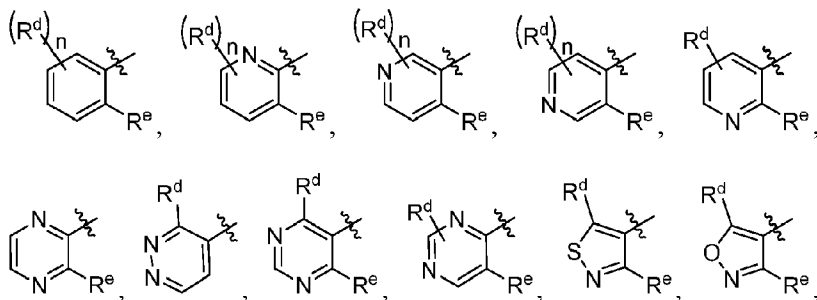


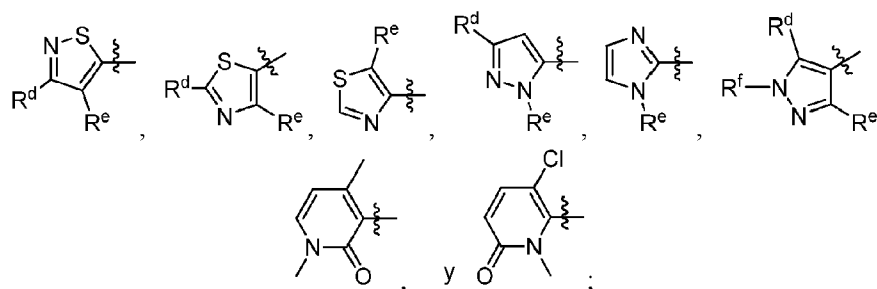
donde

R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C₁₋₆, Ohaloalquilo C₁₋₆ y Ocicloalquilo C₃₋₆;

R^c se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, alilo, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en:





R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; $N(CH_3)_2$; OH; CN y Oalquilo C_{1-6} ;

R^e se selecciona del grupo que consiste en: halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; OH; Oalquilo C_{1-6} ; y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^f se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; y

n es 1 o 2;

o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) X es O; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo; o

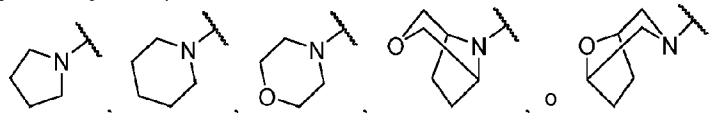
(b) X es S; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) X es NR^a , y R^a es H; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) X es NR^a , y R^a es CH_3 ; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(c) X es NR^a , donde R^a y R^{1a} se juntan para formar un anillo heterocíclico seleccionado de:



en donde el anillo heterocíclico está sustituido con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y Oalquilo C_{1-4} ; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

(a) R^{1a} es alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; o cicloalquilo C_{3-6} ; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(b) R^{1a} es CF_3 ; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

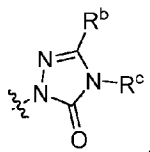
(a) R^{1b} es CH_3 o CHF_2 ; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(b) R^{1b} es CH_3 ; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^{1a} y R^{1b} se juntan para formar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo cada uno sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ; oxetanilo; tetrahidrofuranilo; y tetrahidropiranilo; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:

(a) R^2 es

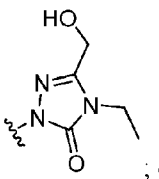


donde

R^b es alquilo C_{1-4} sustituido con OH, halo, CN, Oalquilo C_{1-4} , Ohaloalquilo C_{1-4} u Ocicloalquilo C_{3-6} ; y

R^c es alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con OH, alilo o cicloalquilo C_{3-6} ; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo; o

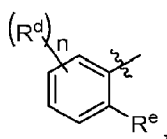
(b) R^2 es



o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde:

(a) R^3 es



donde

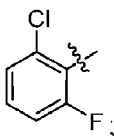
R^d es H; halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; CN; u Oalquilo C_{1-4} ;

R^e es halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; o haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; y

n es 1 o 2;

o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo;

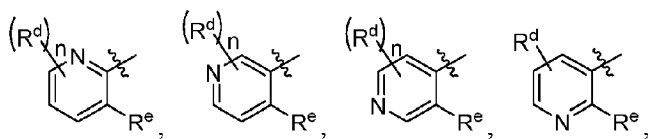
(b) R^3 es



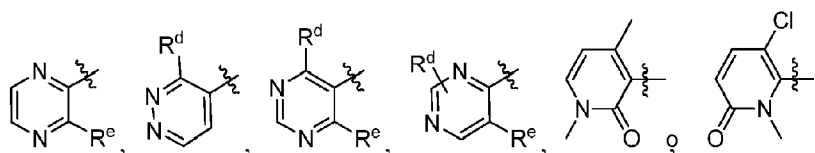
o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo;

(c) R^3 es

5



10



15

donde

20

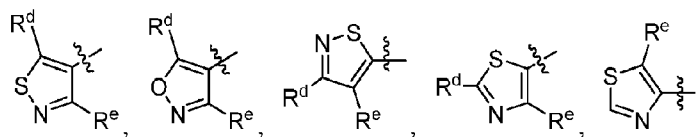
R^d es H; halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; $N(CH_3)_2$; OH; CN; u Oalquilo C_{1-4} ;

R^e es halo; OH; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; Oalquilo C_{1-4} ; o haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; y

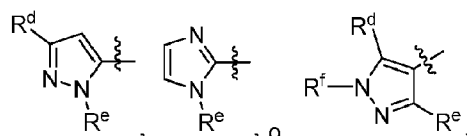
25 n es 1 o 2;

o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo;

30 (d) R^3 es



35



40

donde

45

R^d es H; halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; u Oalquilo C_{1-4} ;

50

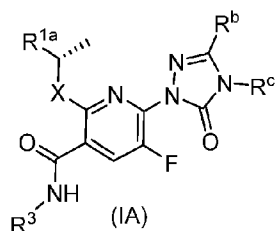
R^e es halo; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} ; o haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; y

R^f es H; alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, OCH_3 , SCH_3 , u OCF_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; o haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ;

55 o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura de:

(a) fórmula (IA):



en donde

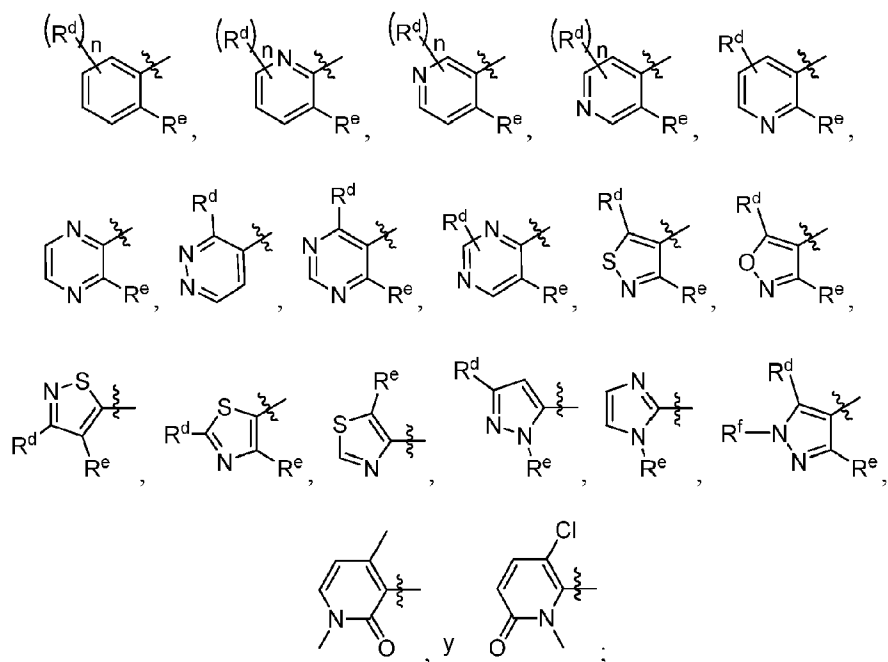
X es O;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con OH, u OCH₃; y cicloalquilo C₃₋₆;

R^b es alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, halo, CN, Oalquilo C₁₋₆, Ohaloalquilo C₁₋₆ y Ocicloalquilo C₃₋₆;

R^c se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con OH, alilo, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en:



R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃ y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH₃; N(CH₃)₂; OH; CN y Oalquilo C₁₋₆;

R^e se selecciona del grupo que consiste en: halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃ y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH₃; OH; Oalquilo C₁₋₆; y cicloalquilo C₃₋₆;

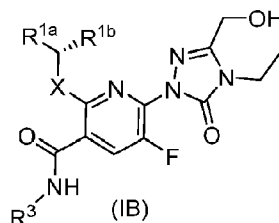
R^f se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH₃, SCH₃ y OCF₃; haloalquilo C₁₋₆; y haloalquilo C₁₋₆ sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH₃; y

n es 1 o 2;

o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo;

por ejemplo, en donde R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; haloalquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} sustituido con OH, u OCH_3 ; o cicloalquilo C_{3-6} ;

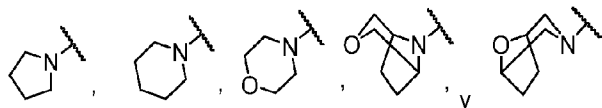
(b) fórmula (IB):



en donde

X se selecciona del grupo que consiste en: O, S y NR^a ;

cuando X es NR^a ; R^a es H o CH_3 ; o R^a y R^{1a} se juntan para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en:

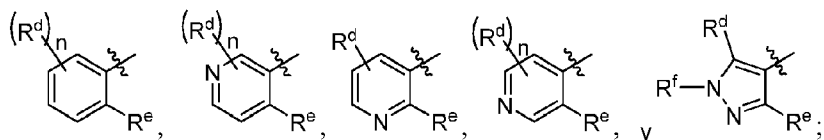


en donde el anillo heterocíclico está sustituido con uno o dos miembros seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y Oalquilo C_{1-6} ;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3 ; y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{1b} es CH_3 o CHF_2 ; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en:



donde

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; $N(CH_3)_2$; OH; CN y Oalquilo C_{1-6} ;

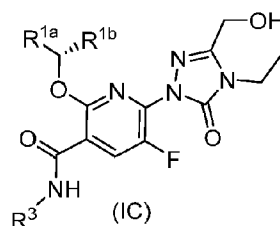
R^e se selecciona del grupo que consiste en: halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; OH; Oalquilo C_{1-6} ; y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^f se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; y

n es 1 o 2;

o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo; por ejemplo, en donde R^d y R^e son cada uno independientemente halo, alquilo C_{1-4} y Oalquilo C_{1-4} ; o

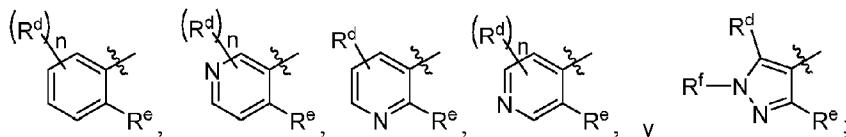
(c) fórmula (IC):



R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con OH, u OCH_3 ; y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{1b} es CH_3 o CHF_2 ; o R^{1a} y R^{1b} se juntan para formar cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados del grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; oxetanilo; tetrahidrofuranilo; y tetrahidropiranilo; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en:



donde

R^d se selecciona del grupo que consiste en: H; halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; $N(CH_3)_2$; OH; CN y alquilo C_{1-6} ;

R^e se selecciona del grupo que consiste en: halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; OH; alquilo C_{1-6} ; y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^f se selecciona del grupo que consiste en: H; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH, OCH_3 , SCH_3 y OCF_3 ; haloalquilo C_{1-6} ; y haloalquilo C_{1-6} sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en: OH y OCH_3 ; y

n es 1 o 2;

o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo; por ejemplo, en donde R^{1a} y R^{1b} se juntan para formar cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro miembros seleccionados del grupo que consiste en: F, OH, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; oxetanilo; tetrahidrofuranilo; o tetrahidropiranilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- (S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluorofenil)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-N-(2-Cloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-N-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(3-(clorometil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotinamida;
- N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-(2,2,3,3-tetrafluorociclobutoxi)nicotinamida;

- Racémica-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(3-Cloropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 5 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(2-(Difluorometil)-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 10 (S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(3-Cloropiridazin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metilisotiazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 15 (S)-N-(2,4-Dimetilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(3-Cloropirazin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 20 (S)-N-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(3-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 25 (S)-N-(4-Cloro-3-metilisotiazol-5-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(4-Cloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(3-Cloro-5-fluoropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 30 (S)-N-(3-Ciano-5-fluoropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(3-Cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 35 (S)-N-(4-Bromo-3-metilisotiazol-5-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(5-metiltiazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 40 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metoxipirazin-2-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(3,5-Dimetilisotiazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 45 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 50 (S)-N-(4-Cloro-6-metilpirimidin-5-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 55 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 60 (S)-N-(5,6-Dimetilpirimidin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(2-Cloro-4-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metilisoxazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 65 (S)-N-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-

- trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(2-Cloro-5-metilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 5 (S)-N-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(4-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 10 (S)-N-(2,5-Dimetilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 N-(1,4-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-piridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 15 (S)-N-(3-Cloropiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida;
 20 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 25 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(5-Cloro-6-metilpirimidin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 30 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(3-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 35 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 40 (S)-N-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(2,4-Dicloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 45 (S)-N-(2-Etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 50 (S)-N-(2-Cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(1-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(2-Cloro-5-cianofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 55 (S)-N-(2-Cloro-5-cianopiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(4-(Dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 60 N-(2-Cloro-6-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-Cloro-5-fluoro-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 65 N-(4-Cloro-2-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;

- N-(3-Cloro-1-metil-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-[2-(Difluorometil)-5-fluoro-4-piridil]-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 5 6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(6-Cloro-2,3-dimetil-fenil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 10 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(idrossimetil)-5-oss-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(2-metoxi-3,5-dimetil-4-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 (S)-2-[5-(((2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-12-azanoil)carbonil)-3-fluoro-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)ossi)piridin-2-il]-5-(fluorometil)-4-isopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 15 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3-Cloro-2-metoxi-5-metil-4-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-isopropoxi-piridin-3-carboxamida;
 20 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(idrossimetil)-4-isopropil-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-(2,2-difluoroetil)-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(idrossimetil)-5-oss-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 25 N-(2,4-Dimetoxi-3-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(4,6-Dimetoxipirimidin-5-il)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 30 6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-N-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-isopropoxi-piridin-3-carboxamida;
 35 N-(5-Cloro-2-metoxi-4-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-5-oss-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3-Ciano-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 40 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(3-idrossipropil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-Cloro-4,5-dimetil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 45 6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(4-metoxi-2,6-dimetil-3-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3-Cloro-4-metoxi-2-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3-Cloro-4-etoxi-2-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 50 N-(2-Cloro-6-metoxi-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3-Cloro-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(3-idrossipropil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 55 N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-isopropoxi-piridin-3-carboxamida;
 6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(3-metoxipiridazin-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-Cloro-2-metoxi-3-metil-4-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 60 6-[4-Etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-[3-Cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 65 N-(6-Cloro-2-metoxi-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(idrossimetil)-5-oss-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-

- metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(2-metoxi-4,6-dimetil-3-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 5 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3-Ciano-5-fluoro-2-metoxi-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 10 N-(3-Cloro-5-metoxi-2-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(2,6-Dimetoxifenil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 15 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(o-tolil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(3-metoxi-5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3,5-Dimetoxi-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 20 N-(3,5-Dicloro-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-[3-(Difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 25 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(4-fluoro-2-metoxi-3-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(4-Cloro-2-metoxi-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 (Racémica)-6-[4-etil-3-(1-hidroxietil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida; y
 30 6-[4-Etil-3-(1-hidroxietil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- 35 (S)-N-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 40 (S)-N-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 45 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida; y
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(2-metoxi-3,5-dimetil-4-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 12. Una composición farmacéutica, que comprende: (A) una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo; y (B) al menos un excipiente farmacéuticamente.
- 55 13. Al menos un compuesto o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica, que comprende inhibir o alterar la actividad enzimática de la dihidroorotato oxigenasa en el sujeto, en donde la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario o cáncer.
- 60 14. Al menos un compuesto o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno, enfermedad o afección médica se selecciona del grupo que consiste en: linfomas, leucemias, carcinomas y sarcomas.
- 65 15. Al menos un compuesto o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno,

enfermedad o afección médica se selecciona del grupo que consiste en: leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia de linfocitos T (aguda), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica bisfenotípica B, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica granular grande, leucemia de plasmocitos y también síndrome mielodisplásico, que puede desarrollarse en leucemia mielógena aguda.

16. Al menos un compuesto o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno, enfermedad o afección médica es leucemia mielógena aguda.

17. Al menos un compuesto o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en donde el al menos un compuesto comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluorofenil)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(2-Cloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(3-(clorometil)-4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-isopropoxinicotinamida;

N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-(2,2,3,3-tetrafluorociclobutoxi)nicotinamida;

Racémica-N-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(3-Cloropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(2-(Difluorometil)-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(2-Cloro-6-fluorofenil)-6-(4-etil-3-(metoximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(3-Cloropiridazin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metilisotiazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(2,4-Dimetilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(3-Cloropirazin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(3-Cloro-6-metoxipiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(3-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(4-Cloro-3-metilisotiazol-5-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(4-Cloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(3-Cloro-5-fluoropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(3-Ciano-5-fluoropiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

(S)-N-(3-Cloro-5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;

- (S)-N-(4-Bromo-3-metilisotiazol-5-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(5-metiltiazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 5 (S)-N-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metoxipirazin-2-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 10 (S)-N-(3,5-Dimetilisotiazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 15 (S)-N-(4-Cloro-6-metilpirimidin-5-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 20 (S)-N-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 25 (S)-N-(5,6-Dimetilpirimidin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-N-(2-Cloro-4-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metilisoxazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 30 (S)-N-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 35 (S)-N-(2-Cloro-5-metilfenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-N-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 40 (S)-N-(4-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-N-(2,5-Dimetilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-N-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 45 N-(1,4-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-piridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-(((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-N-(3-Cloropiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 50 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 55 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-metoxi-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 60 (S)-N-(5-Cloro-6-metilpirimidin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- (S)-N-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
- 65 (S)-N-(3-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-

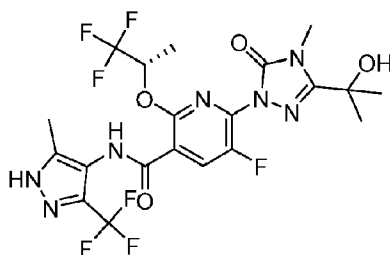
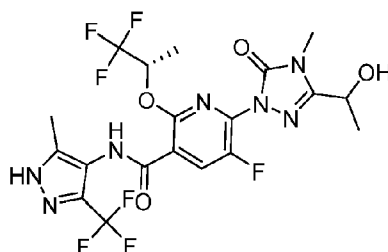
- fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 5 (S)-N-(2-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 10 (S)-N-(2,4-Dicloropiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(2-Etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(3-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 15 (S)-N-(2-Cloro-4,6-dimetilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(1-Ciclopropil-1H-imidazol-2-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 20 (S)-N-(2-Cloro-5-cianofenil)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(2-Cloro-5-cianopiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(4-(Dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 25 N-(2-Cloro-6-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-Cloro-5-fluoro-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 30 N-(4-Cloro-2-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3-Cloro-1-metil-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-[2-(Difluorometil)-5-fluoro-4-piridil]-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 35 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(5-fluoro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(6-Cloro-2,3-dimetil-fenil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 40 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(hidroximetil)-5-oxo-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(2-metoxi-3,5-dimetil-4-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 (S)-2-(5-((2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-12-azanoil)carbonil)-3-fluoro-6-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)-5-(fluorometil)-4-isopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;
 45 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3-Cloro-2-metoxi-5-metil-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-isopropoxi-piridin-3-carboxamida;
 50 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(hidroximetil)-4-isopropil-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-(2,2-difluoroetil)-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(hidroximetil)-5-oxo-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 55 N-(2,4-Dimetoxi-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(4,6-Dimetoxipirimidin-5-il)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 60 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-N-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-isopropoxi-piridin-3-carboxamida;
 65

- N-(5-Cloro-2-metoxi-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-5-oxo-4-propil-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 5 N-(3-Ciano-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(3-hidroxipropil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 10 N-(2-Cloro-4,5-dimetil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(4-metoxi-2,6-dimetil-3-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3-Cloro-4-metoxi-2-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 15 N-(3-Cloro-4-etoxi-2-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-Cloro-6-metoxi-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3-Cloro-5-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(3-hidroxipropil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 20 N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(fluorometil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-isopropoxi-piridin-3-carboxamida;
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(3-metoxipiridazin-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 25 N-(5-Cloro-2-metoxi-3-metil-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-[3-Cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 30 N-(6-Cloro-2-metoxi-4-metil-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(2-metoxi-4,6-dimetil-3-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 35 N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(2-Cloro-4-metil-3-piridil)-5-fluoro-6-[3-(fluorometil)-4-(2-hidroxietil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3-Ciano-5-fluoro-2-metoxi-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 40 N-(3-Cloro-5-metoxi-2-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(2,6-Dimetoxifenil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 45 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(o-tolil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(3-metoxi-5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(3,5-Dimetoxi-4-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 50 N-(3,5-Dicloro-1H-pirazol-4-il)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-[3-(Difluorometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 55 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(4-fluoro-2-metoxi-3-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 N-(4-Cloro-2-metoxi-3-piridil)-6-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 (Racémica)-6-[4-etil-3-(1-hidroxietil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida; y
 60 6-[4-Etil-3-(1-hidroxietil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65 18. Al menos un compuesto o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido

farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en donde el al menos un compuesto comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

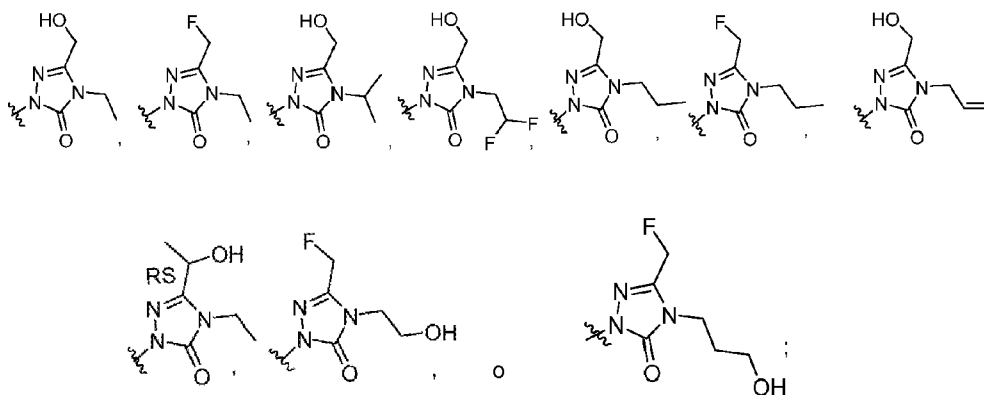
(S)-N-(2-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(5-Cloro-3-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-N-(3-Cloro-2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-6-(4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 (S)-6-(4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-fluoro-N-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)nicotinamida;
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida; y
 6-[4-Etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-N-(2-metoxi-3,5-dimetil-4-piridil)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]piridin-3-carboxamida;
 o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:



o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R² e



o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^{1a} es CH₃; o una sal, solvato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.