

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 052**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/04** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**A61K 31/4192** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2015 PCT/EP2015/070934**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16041892**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2015 E 15763321 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3194374**

54 Título: **Compuestos de triazol como bloqueantes de los canales de calcio de tipo T**

30 Prioridad:

**15.09.2014 WO PCT/EP2014/069592**

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

**07.12.2018**

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)  
Hegenheimermattweg 91  
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**BEZENCON, OLIVIER;  
GATFIELD, JOHN;  
HEIDMANN, BIBIA;  
SIEGRIST, ROMAIN y  
STAMM, SIMON**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 693 052 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

Compuestos de triazol como bloqueantes de los canales de calcio de tipo T

La presente invención se refiere a compuestos triazólicos novedosos y a su uso como bloqueantes de los canales de calcio del tipo T en el tratamiento o prevención de varias enfermedades o trastornos donde participan los canales de calcio T, a composiciones farmacéuticas que contienen conteniendo estos derivados y a procesos para su preparación.

Las concentraciones de calcio intracelulares controlan procesos vitales importantes, tales como las vías de transducción de señales, liberación de hormonas y neurotransmisores, contracción muscular, expresión genética y división celular. El control del flujo de calcio a través de la membrana celular es en parte regulado por una familia de proteínas transmembranas denominadas canales de calcio activados por voltaje (VOCs). Estos son activados por medio de cambios en la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana y han sido clasificados adicionalmente en diferentes subtipos en base a consideraciones biofísicas y farmacológicas: Cav1.x (tipo L por Larga duración), Cav2.x (tipos N-, P/Q- y R; N por Neuronal, P por células de Purkinje, Q (por P) y R (por Remanente o Resistente) y Cav3.x (tipo T- por Transitorio). Los canales de tipo L, N, P y Q se activan a potenciales más positivos (activados a alto voltaje) y muestran diversas propiedades cinéticas y dependientes de voltaje. La clase del tipo T (o "activados a bajo voltaje") se caracteriza por una inactivación rápida (transitoria) y una conductancia pequeña (chica) y se compone de tres miembros debido a las diferentes subunidades  $\alpha 1$  principales formadoras de poro: Cav3,1 ( $\alpha 1$  G), Cav3,2 ( $\alpha 1$  H) y Cav3,3 ( $\alpha 1$  I).

Casi todas las "células excitables", tales como neuronas del sistema nervioso central (CNS), células nerviosas periféricas y células musculares, incluyendo aquellas de músculos esqueléticos, músculo cardíaco, y músculo liso de venas y arterias, tienen canales de calcio dependientes de voltaje. En consecuencia, los canales de calcio T han sido asociados con varias enfermedades y trastornos humanos, tal como especialmente epilepsia, dolor, dolor neuropático, trastornos del sueño, alteraciones del sueño, esquizofrenia, tremor esencial, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, psicosis, autismo, adicción a las drogas, hipertensión, arritmias cardíacas, bloqueo cardíaco, cáncer, diabetes, infertilidad y disfunción sexual (Bourinet, E.; Alloui, A.; Monteil, A.; Barrere, C.; Couette, B.; Poirot, O.; Pages, A.; McRory, J.; Snutch, T. P.; Eschaliere, A.; Nargeot, J., *EMBO J* **2005**, *24* (2), 315-324; Flatters, S.J.L., *Drugs Fut.* **2005**, *30*(6), 573-580; Giordanetto, F.; Knerr, L.; Wallberg, A., *Expert Opin Ther Pat* **2011**, *21* (1), 85-101; Huguenard, J. R.; Prince, D. A., *J Neurosci* **1994**, *14* (9), 5485-502; Lory, P.; Mezghrani, A., *IDrugs* **2010**, *13* (7), 467-71; McGivern, J. G., *Drug Discov Today* **2006**, *11* (5-6), 245-53; Uslaner, J. M.; Vardigan, J. D.; Drott, J. M.; Uebele, V. N.; Renger, J. J.; Lee, A.; Li, Z.; Le, A. D.; Hutson, P. H., *Biol Psychiatry* **2010**, *68* (8), 712-8; Wildburger, N. C.; Lin-Ye, A.; Baird, M. A.; Lei, D.; Bao, J., *Mol Neurodegener* **2009**, *4*, 44).

En el cerebro, los canales de calcio tipo T son esenciales para la regulación de la excitabilidad neuronal y el disparo de ráfagas, tanto en el sistema nervioso central como periférico (Lambert, R. C.; Bessaih, T.; Crunelli, V.; Leresche, N., *Pflugers Arch* **2014**, *466* (3), 415-23). Están asociadas con enfermedades o trastornos donde ocurre actividad oscilatoria anormal en el cerebro, así como también con enfermedades o trastornos donde hay acoplamiento anormal de actividad, particularmente a través del tálamo. Están particularmente asociados con un número en aumento de trastornos neurológicos tales como trastornos epilépticos y dolor neuropático.

Los canales de calcio tipo T juegan un rol en la regulación de los patrones de disparo neuronal bajo condiciones fisiológicas normales, tal como durante los ritmos de sueño (Anderson, M. P.; Mochizuki, T.; Xie, J.; Fischler, W.; Manger, J. P.; Talley, E. M.; Scammell, T. E.; Tonegawa, S., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2005**, *102* (5), 1743-8; Destexhe, A.; Contreras, D.; Sejnowski, T. J.; Steriade, M., *J Neurophysiol* **1994**, *72* (2), 803-18; Lee, J.; Kim, D.; Shin, H. S., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2004**, *101* (52), 18195-9; Steriade, M., *Trends Neurosci* **2005**, *28* (6), 317-24). Sin embargo, los canales de calcio tipo T también están involucrados en condiciones patofisiológicas tales como la epilepsia, autismo, hipertensión, fibrilación auricular, falla cardíaca congénita, dolor, psicosis y cáncer (para revisar, ver Iftinca, M. C., *J Med Life* **2011**, *4* (2), 126-38).

Los canales de calcio tipo T son jugadores críticos en el desarrollo de convulsiones generalizadas idiopáticas en humanos y animales (Cheong, E.; Shin, H. S., *Pflugers Arch* **2014**, *466* (4), 719-34; Khosravani, H.; Zamponi, G. W., *Physiol Rev* **2006**, *86* (3), 941-66; Zamponi, G. W.; Lory, P.; Perez-Reyes, E., *Pflugers Arch* **2010**, *460* (2), 395-403). En animales, knockout de los canales de calcio Cav3,1 protege a las ratas de la ausencia de convulsiones (Kim, D.; Song, I.; Keum, S.; Lee, T.; Jeong, M. J.; Kim, S. S.; McEnery, M. W.; Shin, H. S., *Neuron* **2001**, *31* (1), 35-45; Song, I.; Kim, D.; Choi, S.; Sun, M.; Kim, Y.; Shin, H. S., *J Neurosci* **2004**, *24* (22), 5249-57). En modelos en ratas de ausencia de epilepsia (GAERS o WAG/Rij), se ha reportado un aumento de la mutación funcional del gen Cav3,2 (Powell, K. L.; Cain, S. M.; Ng, C.; Sirdesai, S.; David, L. S.; Kyi, M.; Garcia, E.; Tyson, J. R.; Reid, C. A.; Bahlo, M.; Foote, S. J.; Snutch, T. P.; O'Brien, T. J., *J Neurosci* **2009**, *29* (2), 371-80), así como también niveles elevados de mRNA de Cav3,1 y Cav3,2 y un aumento en la amplitud de la corriente de los canales de calcio tipo T en comparación con una cepa de ratas normales (Broicher, T.; Kanyshkova, T.; Meuth, P.; Pape, H. C.; Budde, T., *Mol Cell Neurosci* **2008**, *39* (3), 384-99; Talley, E. M.; Solorzano, G.; Depaulis, A.; Perez-Reyes, E.; Bayliss, D. A., *Brain Res Mol Brain Res* **2000**, *75* (1), 159-65; Tsakiridou, E.; Bertollini, L.; de Curtis, M.; Avanzini, G.; Pape, H. C., *J Neurosci* **1995**, *15* (4), 3110-7; Powell, K. L.; Cain, S. M.; Ng, C.; Sirdesai, S.; David, L. S.; Kyi, M.; Garcia, E.; Tyson, J. R.; Reid, C. A.; Bahlo, M.; Foote, S. J.; Snutch, T. P.; O'Brien, T. J., *J Neurosci* **2009**, *29* (2), 371-80). En

humanos, el número de mutaciones ha sido descrito en canales Cav3,2 en pacientes con ausencia de epilepsia infantil y otras formas generalizadas de epilepsia generalizada idiopática (Heron, S. E.; Khosravani, H.; Varela, D.; Bladen, C.; Williams, T. C.; Newman, M. R.; Scheffer, I. E.; Berkovic, S. F.; Mulley, J. C.; Zamponi, G. W., *Ann Neurol* **2007**, *62* (6), 560-8; Khosravani, H.; Zamponi, G. W., *Physiol Rev* **2006**, *86* (3), 941-66; Zamponi, G. W.; Lory, P.; Perez-Reyes, E., *Pflugers Arch* **2010**, *460* (2), 395-403). Se predijo que aquellas mutaciones causan un aumento en la función con un aumento en la corriente de calcio, o que puede gatillar una alteración del balance entre los elementos neuronales excitatorios e inhibitorios. Como consecuencia directa, puede resultar en un aumento del comportamiento de impulsos en las neuronas que exhiben este rebote explosivo, contribuyendo de esta forma a la generación de descargas epileptiformes.

En otro tipo de epilepsia, es decir, la epilepsia del lóbulo temporal, se ha demostrado en el modelo de pilocarpina en roedores que las corrientes de calcio tipo T fueron estimuladas luego de un estatus epileptico y sugiere un rol de estos canales en la modificación de larga duración del modo de disparo neuronal (disparo regular a explosivo) y una contribución potencial al desarrollo y expresión de una condición epiléptica. Luego de SE (Yaari, Y.; Yue, C.; Su, H., *J Physiol* **2007**, *580* (2), 435-50; Becker, A. J.; Pitsch, J.; Sochivko, D.; Opitz, T.; Staniek, M.; Chen, C. C.; Campbell, K. P.; Schoch, S.; Yaari, Y.; Beck, H., *J Neurosci* **2008**, *28* (49), 13341-53; Graef, J. D.; Nordskog, B. K.; Wiggins, W. F.; Godwin, D. W., *J Neurosci* **2009**, *29* (14), 4430-41; Su, H.; Sochivko, D.; Becker, A.; Chen, J.; Jiang, Y.; Yaari, Y.; Beck, H., *J Neurosci* **2002**, *22* (9), 3645-55).

Un aumento en la actividad de los canales de calcio tipo T ha sido asociado con estados de dolor neuropático e inflamatorio (para revisar, ver Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Br J Pharmacol* **2011**, *163* (3), 484-95). Cuando los nociceptores se encuentran en un estado de sensibilidad aumentado, ellos normalmente responden a estímulos sensoriales normales como si fuera doloroso (alodinia) y a estímulos levemente dolorosos como si fueran efectivamente dolorosos (hiperalgesia). La respuesta electrofisiológica de estas respuestas al dolor alteradas, incluyen umbrales de activación más bajos, frecuencia de disparo aumentada en respuesta a estímulos superiores al umbral y disparo espontáneo (Coderre, T. J.; Katz, J.; Vaccarino, A. L.; Melzack, R., *Dolor* **1993**, *52* (3), 259-85; Bhawe, G.; Gereau, R. W. t., *J Neurobiol* **2004**, *61* (1), 88-106). Los canales de calcio tipo T se expresan de manera abundante en los nociceptores, neuronas del asta dorsal espinal y talámicas (Talley, E. M.; Cribbs, L. L.; Lee, J. H.; Daud, A.; Perez-Reyes, E.; Bayliss, D. A., *J Neurosci* **1999**, *19* (6), 1895-911) y una actividad aumentada de los canales tipo T ha sido asociada con estados de dolor neuropático e inflamatorio en animales y humanos (Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Nelson, M. T.; Mancuso, S.; Joksovic, P. M.; Rosenberg, E. R.; Bayliss, D. A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurosci* **2007**, *27* (12), 3305-16; Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Channels (Austin)* **2007**, *1* (4), 238-45; Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Joksovic, P. M.; Lee, W.; Nelson, M. T.; Naik, A. K.; Su, P.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurophysiol* **2008**, *99* (6), 3151-6). Los canales T pueden jugar un rol en la disminución del umbral para el disparo del potencial de acción en las células de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) que expresan canales T (Nelson, M. T.; Todorovic, S. M.; Perez-Reyes, E., *Curr Pharm Des* **2006**, *12* (18), 2189-97; Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Nelson, M. T.; Mancuso, S.; Joksovic, P. M.; Rosenberg, E. R.; Bayliss, D. A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurosci* **2007**, *27* (12), 3305-16). Los canales de calcio tipo T jugarían un rol de amplificadores de las señales de dolor periféricas. La regulación a la baja farmacológica y molecular de la función de estos canales en las neuronas DRG sustentan la noción de que los canales T contribuyen al dolor crónico asociado con lesión axonal periférica (Bourinet, E.; Alloui, A.; Monteil, A.; Barrere, C.; Couette, B.; Poirot, O.; Pages, A.; McRory, J.; Snutch, T. P.; Eschaliér, A.; Nargeot, J., *EMBO J* **2005**, *24* (2), 315-24; Wen, X. J.; Li, Z. J.; Chen, Z. X.; Fang, Z. Y.; Yang, C. X.; Li, H.; Zeng, Y. M., *Acta Pharmacol Sin* **2006**, *27* (12), 1547-52) (o para revisar, ver Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *Cell Calcium* **2006**, *40* (2), 197-203).

Adicionalmente, la actividad de canales de calcio tipo T es estimulada durante la neuropatía diabética (Hall, K. E.; Sima, A. A.; Wiley, J. W., *J Physiol* **1995**, *486* (2), 313-22; Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Nelson, M. T.; Mancuso, S.; Joksovic, P. M.; Rosenberg, E. R.; Bayliss, D. A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurosci* **2007**, *27* (12), 3305-16). Los knock-down selectivos de corrientes DRG Cav3.2 *in vivo* han revertido efectivamente la hiperalgesia mecánica y térmica en neuropatía diabética inducida con STZ en ratas (Messinger, R. B.; Naik, A. K.; Jagodic, M. M.; Nelson, M. T.; Lee, W. Y.; Choe, W. J.; Orestes, P.; Latham, J. R.; Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Dolor* **2009**, *145* (1-2), 184-95). Adicionalmente, se ha reportado una estimulación significativa del RNAm de los canales T Cav3,2 en homogenizados de tejidos DRG y la estimulación concomitantes de corrientes T Cav3,2 en células DRG nociceptivas en otro modelo de neuropatía diabética dolorosa, en ratas ob/ob deficientes de leptina (Latham, J. R.; Pathirathna, S.; Jagodic, M. M.; Choe, W. J.; Levin, M. E.; Nelson, M. T.; Lee, W. Y.; Krishnan, K.; Covey, D. F.; Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Diabetes* **2009**, *58* (11), 2656-65). En humanos, los registros extracelulares del tálamo medio de pacientes con dolor neurogénico han mostrado anomalías de estallidos mediados por LTS que podrían al menos contribuir al dolor persistente (Jeanmonod, D.; Magnin, M.; Morel, A., *Brain* **1996**, *119* (2), 363-75).

Se ha demostrado que los canales de calcio (Ca) tipo T en el CNS están estrechamente asociados con descargas de estallidos repetitivos u oscilaciones neuronales (Llinas, R.; Yarom, Y., *J Physiol* **1986**, *376*, 163-82; Gutnick, M. J.; Yarom, Y., *J Neurosci Methods* **1989**, *28* (1-2), 93-9; Iftinca, M. C.; Zamponi, G. W., *Trends Pharmacol Sci* **2009**, *30* (1), 32-40). El temblor es un movimiento involuntario encontrado comúnmente, y es asociado con varias enfermedades neurológicas o condiciones patológicas tales como el temblor esencial (ET) y la enfermedad de Parkinson (PD) y sus trastornos relacionados. Como las actividades neuronales asociadas con el temblor pueden estar estrechamente relacionadas con actividades repetitivas u oscilatorias en el CNS, por lo que controlar los

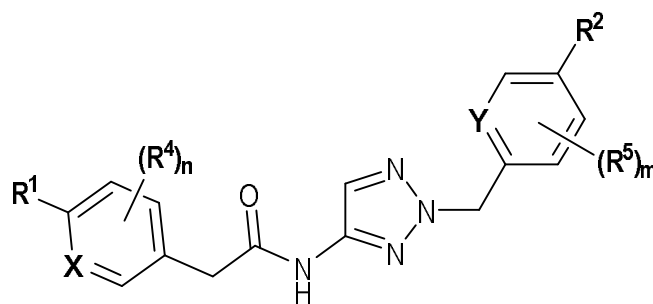
canales de Ca tipo T puede tener efectos terapéuticos. Esta hipótesis es sustentada por la expresión neuro-anatómica y funcional de los canales de calcio tipo T en el área involucrada en los mecanismos patofisiológicos subyacente al temblor inducido con harmalina, un modelo farmacológico de ET en roedores (Llinas, R.; Yarom, Y., *J Physiol* **1986**, 376, 163-82; Cavellier, P.; Lohof, A. M.; Lonchamp, E.; Beekenkamp, H.; Mariani, J.; Bossu, J. L., *Neuroreport* **2008**, 19 (3), 299-303). Además, los datos en animales involucran knockdown selectivo del gen Cav3,1 o ratas que carecen del gen Cav3,1 mostró que los canales Cav3,1 juegan un rol específico en ET (Park, Y. G.; Park, H. Y.; Lee, C. J.; Choi, S.; Jo, S.; Choi, H.; Kim, Y. H.; Shin, H. S.; Llinas, R. R.; Kim, D., *Proc Natl Acad Sci U S A* **2010**, 107 (23), 10731-6). Por otro lado, el rol de la otra isoforma de los canales de calcio tipo T (Cav3.2 y Cav3.3) en esta patología es desconocido, pero no puede ser excluido (Miwa, H.; Kondo, T., *Cerebellum* **2011**, 10 (3), 563-9).

En pacientes con la enfermedad de Parkinson (PD), la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico han demostrado ser un tratamiento efectivo para los síntomas parkinsonianos indicando un rol pivotal de esta área en la patogénesis de PD: En pacientes, así como también en modelos animales de PD, esta área parece tener un patrón anormal de disparo con un aumento del modo de disparo de ráfaga. Y este modo de disparo de ráfaga ha demostrado involucrar los canales de Ca<sup>2+</sup> tipo T (para revisar, ver Yang, Y. C.; Tai, C. H.; Pan, M. K.; Kuo, C. C., *Pflugers Arch* **2014**, 466 (4), 747-55).

El documento 2010/122088 desvela determinados derivados de 2-bencil-triazol como inhibidores de los canales de CRAC.

Los compuestos de la presente invención son bloqueantes potentes de los canales T y, por lo tanto, útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos en las que participan los canales de calcio T.

1) Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos novedosos de la fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

X representa un átomo de carbono de un anillo o un átomo de nitrógeno de un anillo;

• R<sup>1</sup> representa

- alquilo (C<sub>2-6</sub>) [en particular isopropilo, *terc.*-butilo, o isobutilo];
- alquilo(C<sub>2-4</sub>) mono-sustituido con ciano, o alcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metoxi); [en particular tal grupo es 1-metoxi-etil, o 1-ciano-1-metil-etil];
- fluoroalquilo(C<sub>1-4</sub>) [en particular trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil];
- fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>) [en particular 2,2,2-trifluoroetoxi];
- pentafluoro-sulfanilo;
- cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-L<sup>1</sup>- en el que

- dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) no está sustituido; o mono-sustituido con flúor, alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metil), alcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metoxi), hidroxil, ciano, o fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo); o di-sustituido con flúor, o tri-sustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y

- el enlace L<sup>1</sup> representa un enlace directo, alquilen(C<sub>1-2</sub>), oxígeno, o alquilen(C<sub>1-2</sub>)-oxi (el cual está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno);

[en particular tal grupo cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-L<sup>1</sup>- es ciclopropilo, oxetan-3-ilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo, 1-hidroxi-ciclopropilo, o 3-hidroxi-oxetan-3-ilo; o es ciclopropil-metil; o es ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi, o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi; o es oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi, o (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilo)-metoxi];

- heteroarilo de 5- o 6- miembros, de manera independiente opcionalmente mono-sustituido con alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo);
- -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en el que

- R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo(C<sub>1-3</sub>), fluoroalquilo(C<sub>2-3</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), cicloalquil(C<sub>3-6</sub>) mono- o di-sustituido con flúor, cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-alquilo(C<sub>1-3</sub>), alcoxi(C<sub>1-3</sub>)-alquilo(C<sub>2-3</sub>) [en particular tal grupo -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> es dimetilamino, etil-metil-amino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, (2-metoxietil)-metil-amino, (ciclopropilmetil)-metil-amino, o (2,2-difluoro-etil)-metil-amino];
- o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 4- a -6 miembros que está opcionalmente mono- o di-sustituido con flúor; un grupo 2-oxo-pirrolidinil; o un grupo morfolinil [en particular tal grupo -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> es azetidino, 3-fluoro-azetidino, 3,3-difluoro-azetidino, pirrolidinilo, 3-fluoro-pirrolidinilo, 3,3-difluoro-pirrolidinilo, o 2-oxo-pirrolidinilo];

y (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir n representa el entero 0, 1, o 2) seleccionado independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), halógeno (especialmente flúor), y ciano [especialmente (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> está ausente (es decir n = 0); o (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente halógeno o metilo];

- o R<sup>1</sup> junto con (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> forma un anillo de 5 o 6 miembros no aromático que está fusionado al anillo fenilo/piridina; en el que dicho anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno; en el que dicho anillo no aromático de 5 o 6 miembros fusionado es independientemente de forma opcional además mono-sustituido con oxo; o di-, tri-, o tetra-sustituido en el que un sustituyente es oxo y el resto son alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); [en particular tal anillo no aromático de 5 o 6 miembros fusionado al anillo fenilo/piridina, junto con el anillo fenilo/piridina, un grupo seleccionado de 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]oxazin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, o 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-il];
- o R<sup>1</sup> junto con (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> forma un anillo aromático de 5- o 6- miembros que está fusionado con el anillo fenilo/piridina; en el que dicho anillo de 5 o 6 miembros contienen uno o dos átomos de nitrógeno, en el que dicho anillo aromático de 5 o 6 miembros fusionado independientemente están opcionalmente mono- o di-sustituido de forma adicional en el que los sustituyentes son seleccionados independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (notablemente alquilo(C<sub>1-3</sub>), especialmente metilo, propilo, isopropilo, butilo), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) (especialmente ciclopropilo, ciclobutilo), fluoroalquilo(C<sub>1</sub>) (especialmente trifluorometilo), o ciano [en particular tal anillo aromático de 5 o 6 miembros fusionado al anillo fenilo/piridina forma, junto con el anillo fenilo/piridina, un grupo seleccionado de 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-propil-1H-indazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-indazol-5-ilo, 1-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-trifluorometil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 2-metil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo, 3-ciano-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo, o quinolin-7-il];

Y representa un átomo de carbono de un anillo o un átomo de nitrógeno de un anillo; y

R<sup>2</sup> representa alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc.*-butilo); cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) (especialmente ciclopropilo); alcoxi (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi, etoxi, isopropoxi); cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-oxi (especialmente ciclopropil-oxi); fluoroalquil(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); alcoxi(C<sub>1-3</sub>)-alcoxi(C<sub>2-3</sub>) (especialmente 2-metoxi-etoxi); halógeno; ciano; o -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, en el que R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> representan independientemente hidrógeno, o alquilo(C<sub>1-3</sub>), o R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros opcionalmente mono o disustituido con flúor, o un grupo morfolinil;

y (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir m representa el entero 0, 1, o 2) seleccionado independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo, etilo, isobutilo); cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) (especialmente ciclopropilo); alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi, isopropoxi); halógeno; ciano; fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo); y fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); [especialmente (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente (es decir m = 0), o (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa un sustituyente halógeno; preferentemente (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente].

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula (I) pueden, de esta forma, estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Mezclas de estereoisómeros pueden

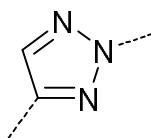
ser separadas de una manera conocida por un experto en el arte.

Adicionalmente, en algunas instancias, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma tautomérica. Cualquiera de tales formas tautoméricas está comprendida. Por ejemplo, es bien entendido que, en caso de un residuo bencimidazol no se encuentre sustituido en el nitrógeno del anillo teniendo una valencia libre tal residuo bencimidazol representa formas tautoméricas. De esta forma, sustituyentes adicionales del residuo bencimidazol pueden estar unidos en la posición(es) orto a los átomos cabeza de puente (es decir unidos en la posición(es) 4 y/o 7), y/o en la posición(es) meta a los átomos de cabeza de puente, (es decir unido en la posición(es) 5 y/o 6). Se entiende que las dos orto, y respectivamente, las dos posiciones meta son consideradas equivalentes. Por ejemplo, se entiende que el grupo 4-metil-1H-benzoimidazol-2-il representa a mismo grupo que el 7-metil-1H-benzoimidazol-2-il y 4-metil-3H-benzoimidazol-2-il y 7-metil-3H-benzoimidazol-2-il.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, especialmente marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio) de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 18), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto que uno o más átomos han sido cada uno reemplazados por un átomo teniendo el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente a la masa atómica generalmente encontrada en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente, especialmente los compuestos marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio) de fórmula (I) y las sales de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. La sustitución del hidrógeno con el isótopo más pesado  $^2\text{H}$  (deuterio) puede llevar a una mayor estabilidad metabólica, resultando, por ejemplo, en una vida media *in-vivo* aumentada o requerimientos de dosis reducidos, o puede llevar a una inhibición de las enzimas del citocromo P450 reducida, resultando, por ejemplo, en un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no se encuentran marcados isotópicamente o ellos están marcados sólo con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de fórmula (I) no se encuentran marcados isotópicamente en lo absoluto. Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados pueden ser preparados de forma análoga a los procedimientos descritos a continuación, pero usando la variación isotópica apropiada de los reactivos adecuados o de los materiales de partida.

En esta solicitud de patente, los enlaces unidos de forma variable pueden ser usados para los sustituyentes o grupos (por ejemplo  $(\text{R}^*)_n$  y  $(\text{R}^*)_m$ ). En tal caso se pretende que cualquier sustituyente o grupo pueda estar unido a cualquier átomo de carbono del sistema de anillo al cual se lleva el enlace unido variable, con la condición que dicho átomo de carbono no está ya sustituido.

En esta solicitud de patente, un enlace dibujado como una línea punteada muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación



es un grupo 2H-triazol-2,4-diilo.

Cuando la forma plural es usada para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esto pretende significar también un enlace simple, sal, composición farmacéutica, enfermedad o similar.

Cualquier referencia a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 19) se debe entender como haciendo referencia también a las sales (y especialmente a las sales aceptables farmacéuticamente) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto y muestra efectos tóxicos indeseados mínimos. Tales sales incluyen sales de ácidos inorgánicos u orgánicos y/o sales de adición básicas dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto en cuestión. Para referencia, ver por ejemplo "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use," P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; y "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters y Luc Quére (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Las definiciones proporcionadas aquí pretenden ser aplicadas de manera uniforme a los compuestos de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las realizaciones 1) a 18), y, *mutatis mutandis*, a través de la descripción y las reivindicaciones a menos que de lo contrario, la definición establezca explícitamente una definición más amplia o más estrecha. Se entiende que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar el término respectivo independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los términos como se definen aquí.

El término "halógeno" representa un flúor, cloro, bromo o iodo, preferentemente flúor o cloro, especialmente flúor.

El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

El término "alquilo", usado sólo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada saturado conteniendo uno a seis (especialmente uno a cuatro) átomos de carbono. El término "alquilo(C<sub>x-y</sub>)" (x e y cada uno siendo un entero), se refiere a un grupo alquilo como se definió previamente, conteniendo x a y átomos de carbono. En el caso de un grupo alquilo alquilo(C<sub>1-y</sub>) (o, en general, un grupo alquilo(C<sub>x-y</sub>)) se usa en combinación con otro sustituyente, el término significa que dicho sustituyente está asociado a través de un grupo alquilo(C<sub>1-y</sub>) (o un grupo alquilo(C<sub>x-y</sub>), respectivamente) al resto de la molécula. En algunas instancias tal grupo también es referido como un alquileno(C<sub>1-y</sub>). Por ejemplo un grupo alquilo(C<sub>1-6</sub>) contiene de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo(C<sub>1-6</sub>) son los grupos alquilo(C<sub>1-4</sub>) metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, terc.-butil, e isobutilo, así como también n-pentilo, e isopentilo. Se prefieren metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo. Más preferido es el metilo. Ejemplos preferidos para el sustituyente **R**<sup>1</sup> de alquilo(C<sub>2-6</sub>) son isopropilo, terc.-butilo, e isobutilo; especialmente *terc.*-butilo.

Ejemplos de grupos alquilo(C<sub>2-4</sub>) que están mono-sustituídos con ciano, o alcoxi(C<sub>1-3</sub>) como se usó para **R**<sup>1</sup> son 1-metoxi-etilo, y 1-ciano-1-metil-etilo.

El término "alcoxi" representa un grupo de la fórmula alquilo-O- en el cual el término alquilo tiene el significado dado previamente. El término "alcoxi(C<sub>x-y</sub>)" (x e y siendo un entero) se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada conteniendo x a y átomos de carbono. Ejemplos de grupos alcoxi son los grupos alcoxi(C<sub>1-4</sub>) metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y terc.-butoxi. Se prefiere el metoxi.

El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió previamente conteniendo uno a tres átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoroalquilo(C<sub>x-y</sub>)" (x e y cada uno siendo un entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se definió previamente conteniendo x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) contiene de uno a tres átomos de carbono en el cual uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Un ejemplo preferido es trifluorometilo. Ejemplos de grupos fluoroalquilo (C<sub>2-3</sub>) incluyen 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. En el caso específico de los grupos fluoroalquilo(C<sub>1-4</sub>), los grupos fluoroalquilo contienen desde uno a cuatro átomos de carbono en el cual uno a nueve átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Ejemplos de grupos fluoroalquilo(C<sub>1-4</sub>) como se usan para **R**<sup>1</sup> incluye trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo; especialmente trifluorometilo, y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo.

El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se definió previamente conteniendo uno a tres átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. El término "fluoroalcoxi(C<sub>x-y</sub>)" (x e y cada uno siendo un entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se definió anteriormente conteniendo x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) contiene desde uno a tres átomos de carbono en el cual uno a siete átomos de hidrógeno han sido reemplazados con flúor. Ejemplos preferidos son el trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi como se usó para **R**<sup>1</sup> incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi; especialmente 2,2,2-trifluoroetoxi.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico mono o bicíclico conteniendo tres a ocho átomos de carbono. El término "cicloalquilo(C<sub>x-y</sub>)" (x e y cada uno siendo un entero), se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió previamente conteniendo x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico saturado conteniendo tres a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Se prefiere el ciclopropilo.

El término "cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), en el que el cicloalquilo puede opcionalmente contener un átomo de oxígeno del anillo", se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico como se definió previamente. Además, un átomo de carbono de anillo de dicho cicloalquilo puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno. Para el sustituyente **R**<sup>1</sup>, ejemplos de tales grupos son especialmente ciclopropilo, ciclobutilo, y, adicionalmente, oxetan-3-ilo. Dichos grupos están no sustituidos o sustituidos como se definió explícitamente.

El término "cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-alquilo(C<sub>1-3</sub>)" se refiere a un grupo cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) como se definió explícitamente cuyo grupo está asociado al resto de la molécula a través de un grupo alquileno(C<sub>1-3</sub>) como se definió previamente. Para el sustituyente **R**<sup>1</sup>, el grupo alquileno(C<sub>1-2</sub>) parte de cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-alquilo(C<sub>1-2</sub>) es en particular un grupo metileno.

El término "cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-oxi" se refiere a un grupo cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) como se definió explícitamente el cual está asociado al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

El término "cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-alquilen(C<sub>1-2</sub>)-oxi" se refiere a un grupo cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) como se definió explícitamente el cual está asociado al resto de la molécula a través de un grupo-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-O-. Para el sustituyente **R**<sup>1</sup>, el grupo -alquilen(C<sub>1-2</sub>)-oxi parte de cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-alquilen(C<sub>1-2</sub>)-oxi es en particular un grupo-CH<sub>2</sub>-O-.

El término "alcoxi(C<sub>1-3</sub>)-alcoxi(C<sub>2-3</sub>)" se refiere a un grupo alcoxi(C<sub>1-3</sub>) como se definió previamente el cual está unido al resto de la molécula a través de un grupo alcoxi(C<sub>2-3</sub>) como se definió previamente. Un ejemplo es 2-metoxi-etoxi.

El término "alcoxi(C<sub>1-3</sub>)-alquilo(C<sub>2-3</sub>)" representa un grupo alcoxi(C<sub>1-3</sub>) como se definió previamente el cual está unido al resto de la molécula a través de un grupo alquileno(C<sub>2-3</sub>) como se definió previamente. Un ejemplo es el 2-metoxi-

etilo.

El término "arilo", usado solo o en combinación, representa un fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. De la misma forma, un grupo arileno es un grupo arilo como se definió previamente teniendo dos puntos de unión a los restos respectivos de la molécula. Los grupos arilo/arileno mencionados previamente están sustituidos o no sustituidos de acuerdo con como se define explícitamente.

El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, representa un anillo aromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico conteniendo uno a un máximo de cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos de tales grupos heteroarilo son los heteroarilos de 5 miembros tales como furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo; heteroarilos de 6 miembros tales como piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo; y heteroarilos bicíclicos tales como indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, e imidazotiazolilo. Los grupos heteroarilos previamente mencionados están sustituidos o no sustituidos de acuerdo con como se defina explícitamente.

En caso que dos sustituyentes formen un anillo aromático de 5 o 6 miembros conteniendo opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno cuyo anillo está fusionado a un anillo fenilo/piridina, ejemplos de tales anillos heteroarilos bicíclicos así formados son pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, y quinolinilo; especialmente pirazolo[3,4-b]piridinilo, indolilo, e indazolilo. Los grupos previamente mencionados no llevan sustituyentes adicionales en la parte fenilo/piridina del anillo, mientras que dicho anillo aromático de 5 o 6 miembros puede estar sustituido o no sustituido según se define explícitamente.

En el caso en que dos sustituyentes forman un anillo no aromático de 5 o 6 miembros conteniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos, cuyo anillo está fusionado a un anillo fenilo/piridina, ejemplos de tales anillos parcialmente aromáticos bicíclicos formados de esta forma son 2,3-dihidro-benzooxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, y 2,3-dihidro-benzofuranilo; especialmente 2,3-dihidro-1H-indolilo. Los grupos previamente mencionados no llevan sustituyentes adicionales en la parte fenilo/piridina del anillo, mientras que dicho anillo no aromático de 5 o 6 miembros puede estar sustituido o no sustituido según se define explícitamente.

Ejemplos de grupos  $-NR^{11}R^{12}$  como se usaron para  $R^1$  son especialmente grupos amino disustituidos en el que uno de los sustituyentes es metilo o etilo, y el otro es alquilo(C<sub>1-3</sub>), fluoroalquilo(C<sub>2-3</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) mono- o di-sustituido con flúor, cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)- alquilo(C<sub>1-3</sub>), alcoxi(C<sub>1-3</sub>)- alquilo(C<sub>2-3</sub>). Ejemplos son dimetilamino, etil-metil-amino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, (2-metoxietil)-metil-amino, (ciclopropilmetil)-metil-amino, y (2,2-difluoro-etil)-metil-amino; ejemplos preferidos son dimetilamino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, y (ciclopropilmetil)-metil-amino. Ejemplos de grupos  $-NR^{11}R^{12}$  en el que  $R^{11}$  y  $R^{12}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 4 a 6 miembros como se usa para  $R^1$  son especialmente los anillos de cuatro a cinco miembros azetidínilo, 3-fluoro-azetidínilo, 3,3-difluoro-azetidínilo, pirrolidinil (preferido), 3-fluoro-pirrolidinilo, 3,3-difluoro-pirrolidinilo (preferido).

Realizaciones adicionales de la invención serán presentadas a continuación:

2) Una segunda realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en el que **X** representa un átomo de carbono de anillo.

3) Una segunda realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en el que **X** representa un átomo de nitrógeno de un anillo.

4) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en los que

•  $R^1$  representa

- alquilo(C<sub>2-6</sub>) [en particular isopropilo, *terc.*-butilo, o isobutilo];
- alquilo(C<sub>2-4</sub>) mono-sustituido con ciano, o alcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metoxi); [en particular tal grupo es 1-metoxi-etilo, o 1-ciano-1-metil-etilo];
- fluoroalquilo(C<sub>1-4</sub>) [en particular trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) [en particular 2,2,2-trifluoroetoxi];
- pentafluoro-sulfanilo;
- cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-**L**<sup>1</sup> - en el que
  - dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) está no sustituido o monosustituido con flúor, alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), alcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metoxi), hidroxilo, ciano, o fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), o di-sustituido con flúor, o tri-sustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y



- el enlace  $L^1$  representa un enlace directo, alquileo( $C_{1-2}$ ), oxígeno, o alquilen( $C_{1-2}$ )-oxi (el cual está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno);  
[en particular tal grupo cicloalquilo( $C_{3-6}$ )- $L^1$ - es ciclopropilo, oxetan-3-ilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo, 1-hidroxi-ciclopropilo, o 3-hidroxi-oxetan-3-ilo; o es ciclopropil-metilo; o es ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi, o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi; o es oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi, o (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi];

➤ -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en el que

- R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo( $C_{1-3}$ ), fluoroalquilo( $C_{2-3}$ ), cicloalquilo( $C_{3-6}$ ), cicloalquilo( $C_{3-6}$ ) mono- o di-sustituido con flúor, cicloalquilo( $C_{3-6}$ )- alquilo( $C_{1-3}$ ) [en particular tal grupo -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> es dimetilamino, etil-metil-amino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, (ciclopropilmetil)-metil-amino, o (2,2-difluoro-etil)-metil-amino];
- o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un azetidino o un anillo pirrolidinil, ambos independientemente de manera opcional mono- o di-sustituido con flúor; [en particular tal grupo -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> es azetidino, 3-fluoro-azetidino, 3,3-difluoro-azetidino, pirrolidinilo, 3-fluoro-pirrolidinilo, o 3,3-difluoro-pirrolidinilo];

y ( $R^4$ )<sub>n</sub> representa un sustituyente opcional (es decir n representa el entero 0, o 1) seleccionado de alquilo( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo), alcoxi( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi), fluoroalquilo( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi), halógeno (especialmente flúor), y ciano [especialmente ( $R^4$ )<sub>n</sub> está ausente (es decir n = 0); o ( $R^4$ )<sub>n</sub> representa un sustituyente halógeno o metilo];

- o R<sup>1</sup> junto con ( $R^4$ )<sub>n</sub> forma un anillo de 5 o 6 miembros no aromático el cual es fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema de anillo bicíclico; en el que dicho sistema de anillo bicíclico es seleccionado de 2,3-dihidro-benzooxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, y 2,3-dihidro-benzofuranilo; en el que dicha parte del anillo no aromático de 5 o 6 miembros de dicho sistema de anillo bicíclico está de manera adicional opcionalmente mono-sustituida con oxo; o di-, tri-, o tetra-sustituida con un sustituyente oxo y el resto son alquilo( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo); [en particular tal sistema de anillo bicíclico es 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, o 1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo];
- o R<sup>1</sup> junto con ( $R^4$ )<sub>n</sub> forma un anillo aromático de 5 o 6 miembros el cual está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema de anillo bicíclico aromático seleccionado de pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, y quinolinilo (especialmente indolilo o indazolilo); en el que dicha parte del anillo aromático fusionado de 5 o 6 miembros de dicho sistema de anillos bicíclico aromático independientes está de manera adicional opcionalmente mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes son seleccionados independientemente de alquilo( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo, propilo, isopropilo, butilo), cicloalquilo( $C_{3-6}$ ) (especialmente ciclopropilo, ciclobutilo), fluoroalquilo( $C_1$ ) (especialmente trifluorometilo), o ciano [en particular tal parte aromática de dicho sistema de anillos bicíclico aromático es un grupo seleccionado de 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-propil-1H-indazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-indazol-5-ilo, 1-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-trifluorometil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 2-metil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, o 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo].

5) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en los que

- R<sup>1</sup> representa

- alquilo( $C_{2-6}$ ) [en particular isopropilo, o *terc.*-butilo];
- alquilo( $C_{2-4}$ ) mono-sustituido con ciano, o alcoxi( $C_{1-3}$ ) (especialmente metoxi); [en particular dicho grupo es 1-metoxi-etilo, o 1-ciano-1-metil-etilo];
- fluoroalquilo( $C_{1-4}$ ) [en particular trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- fluoroalcoxi( $C_{1-3}$ ) [en particular 2,2,2-trifluoroetoxi];
- pentafluoro-sulfanilo;
- cicloalquilo( $C_{3-6}$ )- $L^1$ - en el que

▪ dicho cicloalquilo( $C_{3-6}$ ) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo( $C_{3-6}$ ) no está sustituido, o está mono-sustituido con flúor, alquilo( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo), alcoxi( $C_{1-3}$ ) (especialmente metoxi), ciano, o fluoroalquilo( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo), o di-sustituido con flúor, o tri-sustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo); y

▪ el enlace  $L^1$  representa un enlace directo, alquileo( $C_{1-2}$ ), oxígeno, o alquilen-oxi( $C_{1-2}$ ) (el cual está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno);

[en particular tal grupo cicloalquilo( $C_{3-6}$ )- $L^1$ - es ciclopropilo, oxetan-3-ilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, o 1-ciano-ciclopropilo; o es ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi, o 3,3-

difluoro-ciclobutil-oxi; o es oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi, o (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi];

➤ -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en el que

- R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente alquilo(C<sub>1-3</sub>), fluoroalquilo(C<sub>2-3</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) mono- o di-sustituido con flúor, o cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-alquilo(C<sub>1-3</sub>) [en particular dicho grupo -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> es dimetilamino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, o (ciclopropilmetil)-metil-amino];
- o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un azetidino o un anillo pirrolidinilo, ambos independientemente y de manera opcional mono- o di-sustituido con flúor; [en particular dicho grupo -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> es azetidino, 3-fluoro-azetidino, 3,3-difluoro-azetidino, pirrolidinilo, 3-fluoro-pirrolidinilo, o 3,3-difluoro-pirrolidinilo];

y (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente opcional (es decir, n representa el entero 0, o 1) seleccionado de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), halógeno (especialmente flúor), y ciano [especialmente (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> está ausente (es decir n = 0); o (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente halógeno o metilo];

- o R<sup>1</sup> junto con (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros el cual está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema de anillo bicíclico aromático seleccionado de pirazolo[3,4-b]piridinilo, indolilo, e indazolilo (especialmente indolilo o indazolilo); en el que dicha parte del anillo aromático fusionado de 5 o 6 miembros de dicho sistema de anillos bicíclico aromático está independientemente y de manera opcional mono o di-sustituido adicionalmente en el que los sustituyentes son seleccionado independientemente de alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo, propilo, isopropilo, butilo), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) (especialmente ciclopropilo), o fluoroalquilo(C<sub>1</sub>) (especialmente trifluorometilo), [en particular tal parte aromática de dicho sistema de anillos bicíclico aromático es un grupo seleccionado de 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-propil-1H-indazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-indazol-5-ilo, 1-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-trifluorometil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 2-metil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, o 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo].

6) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en el que R<sup>1</sup> representa

- alquilo(C<sub>2-6</sub>) [en particular isopropilo, o *tert.*-butilo];
- fluoroalquilo(C<sub>1-4</sub>) [en particular trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) [en particular 2,2,2-trifluoroetoxi];
- cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-L<sup>1</sup> en el que
  - dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) está no sustituido, o mono-sustituido con flúor, alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), alcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metoxi), ciano, o fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), o di-sustituido con flúor, o tri-sustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y
  - el enlace L<sup>1</sup> representa un enlace directo, alquilen(C<sub>1-2</sub>), oxígeno, o alquilen(C<sub>1-2</sub>)-oxi (el cual está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno); [en particular dicho grupo cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-L<sup>1</sup> es ciclopropilo, oxetan-3-ilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, o 1-ciano-ciclopropil; o es ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi, o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi; o es oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi, o (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi];

➤ -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en el que

- R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente alquilo(C<sub>1-3</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), o cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-alquilo(C<sub>1-3</sub>) [en particular dicho grupo -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> es dimetilamino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, o (ciclopropilmetil)-metil-amino];
- o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un azetidino o un anillo pirrolidinil (especialmente un anillo pirrolidinil), ambos independientemente y de forma opcional mono- o di-sustituido con flúor; [en particular dicho grupo -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> es azetidino, 3-fluoro-azetidino, 3,3-difluoro-azetidino, pirrolidinilo, 3-fluoro-pirrolidinilo, o 3,3-difluoro-pirrolidinil];

y (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente opcional (es decir n representa el entero 0, o 1) seleccionado de (alquilo C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), halógeno (especialmente flúor), y ciano [especialmente (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> está ausente (es decir n = 0); o (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente halógeno o metilo].

7) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en el que

• **R<sup>1</sup>** representa

- alquilo(C<sub>2-6</sub>) [en particular isopropilo, o *terc.*-butilo];
- fluoroalquilo(C<sub>1-4</sub>) [en particular trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) [en particular 2,2,2-trifluoroetoxi];
- cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) en el que

▪ dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) no está sustituido o está mono-sustituido con flúor, alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), alcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metoxi), ciano, o fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), o di-sustituido con flúor; [en particular ciclopropilo, oxetan-3-ilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, o 1-ciano-ciclopropilo];

- cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-oxi- en el que

▪ dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) no está sustituido, o está mono- o di-sustituido con flúor; [en particular ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi, o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi];

- cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)- alquilen(C<sub>1-2</sub>)-oxi- en el que

▪ dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) no está sustituido, o está mono-sustituido con flúor, o alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), o di-sustituido con flúor, o tri-sustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); [en particular oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi, o (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi];

- -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en el que

▪ R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo pirrolidinil opcionalmente di-sustituido con flúor [en particular pirrolidinilo, 3,3-difluoro-pirrolidinilo];

y (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente opcional (es decir n representa el entero 0, o 1) seleccionado de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), halógeno (especialmente flúor), y ciano [especialmente, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> está ausente (es decir n = 0); o (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente halógeno o metilo];

- o R<sup>1</sup> junto con (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> forma un anillo aromático de 5 o 6 miembros el cual está fusionado al anillo fenilo/ piridina para formar un sistema de anillo bicíclico aromático seleccionado de pirazol[3,4-b]piridinilo, indolilo, e indazolilo (especialmente indolilo o indazolilo); en el que dicha parte del anillo aromático fusionado de 5 o 6 miembros de dicho sistema de anillos bicíclico aromático independientemente y de manera opcional está adicionalmente mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes son seleccionados independientemente de alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo, propilo, isopropilo, butilo,), (cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) (especialmente ciclopropilo), o fluoroalquilo(C<sub>1</sub>) (especialmente trifluorometilo), [en particular tal parte aromática de dicho sistema de anillos bicíclico aromático es un grupo seleccionado de 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-propil-1H-indazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-indazol-5-ilo, 1-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-trifluorometil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 2-metil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, o 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo].

8) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en el que R<sup>1</sup> representa

- alquilo(C<sub>2-6</sub>) [en particular isopropilo, o *terc.*-butilo];
- fluoroalquilo(C<sub>1-4</sub>) [en particular trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) [en particular 2,2,2-trifluoroetoxi];
- cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) en el que

▪ dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) no está sustituido, o está mono-sustituido con flúor, alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), alcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metoxi), ciano, o fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), o di-sustituido con flúor; [en particular ciclopropilo, oxetan-3-ilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, o 1-ciano-ciclopropilo];

- cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-oxi- en el que

- dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) no está sustituido, o está mono- o di-sustituido con flúor; [en particular ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi, o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi];

➤ cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-alquilen(C<sub>1-2</sub>)-oxi- en el que

- 5
- dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) no está sustituido o está mono-sustituido con flúor, o alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), o di-sustituido con flúor, o tri-sustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); [en particular oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi, o (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi];

10 ➤ -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en el que

- R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo pirrolidinil opcionalmente di-sustituido con flúor [en particular pirrolidinilo, 3,3-difluoro-pirrolidinilo];

15 y (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente opcional (es decir n representa el entero 0, o 1) seleccionado de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), halógeno (especialmente flúor), y ciano [especialmente, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> está ausente (es decir n = 0); o (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente halógeno o metilo].

9) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en el que R<sup>1</sup> representa

- 20
- alquilo(C<sub>2-6</sub>) [en particular isopropilo, o *terc.*-butilo, preferentemente *terc.*-butilo];
  - fluoroalquilo(C<sub>1-4</sub>) [en particular trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo; preferentemente 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
  - fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) [en particular 2,2,2-trifluoroetoxi];
  - cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) en el que

- 25
- dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) está mono-sustituido con flúor o fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), o di-sustituido con flúor; [en particular 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, o 2-trifluorometil-ciclopropil; especialmente 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, o 1-trifluorometil-ciclopropilo; preferentemente 1-trifluorometil-ciclopropilo]; o

➤ cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-oxi- en el que

- 30
- dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) no está sustituido, o está di-sustituido con flúor; [en particular ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi, o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi, especialmente 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi];

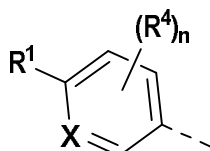
35 y (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente opcional (es decir n representa el entero 0, o 1) seleccionado de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), o halógeno (especialmente flúor) [especialmente (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> está ausente (es decir n = 0); o (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente halógeno o metilo].

10) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en el que

- 40
- R<sup>1</sup> junto con (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> forma un anillo no aromático de 5 o 6 miembros el cual está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema de anillo bicíclico; en el que dicho sistema de anillo bicíclico es seleccionado de 2,3-dihidro-benzooxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, y 2,3-dihidro-benzofuranilo; en el que dicha parte del anillo no aromático de 5 o 6 miembros de dicho sistema de anillo bicíclico está independientemente y de forma opcional adicionalmente mono-sustituido con oxo; o di-, tri-, o tetra-sustituido en el que un sustituyente es oxo y el resto son alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); [en particular tal sistema de anillo bicíclico es un grupo seleccionado de 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, o 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo];
- 45
- o (de forma destacada) R<sup>1</sup> junto con (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> forman un anillo aromático de 5 o 6 miembros que está fusionado al anillo fenilo / piridina para formar un sistema de anillo bicíclico aromático seleccionado de pirazol[3,4-b]piridinilo, pirrol[2,3-b]piridinilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, y quinolinilo; en el que dicha parte del anillo aromático fusionado de 5 o 6 miembros de dicho sistema de anillos bicíclico aromático independiente y de forma opcional está adicionalmente mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes son seleccionados independientemente de alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo, propilo, isopropilo, butilo), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) (especialmente ciclopropilo, ciclobutilo), fluoroalquilo(C<sub>1</sub>) (especialmente trifluorometilo), o
- 50

ciano [especialmente dicho sistema de anillos bicíclico aromático es indolilo o indazolilo, ambos monosustituídos con metilo; en particular tal sistema de anillos bicíclico aromático es un grupo seleccionado de 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-propil-1H-indazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-indazol-5-ilo, 1-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-trifluorometil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 2-metil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, o 1,3-dimetil-1H-indol-6-il].

11) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en el que el fragmento



representa 4-isopropil-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-*terc.*-butil-fenilo, 4-(1-metoxi-etil)-fenilo, 4-(ciclopropil-oxi)-fenilo, 4-(oxetan-3-il)-fenilo, 4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenilo, 4-(ciclobutil-oxi)-fenilo, 4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenilo, 4-(1-ciano-ciclopropil)-fenilo, 4-(1-ciano-1-metil-etil)-fenilo, 4-(pentafluoro-sulfanil)-fenilo, 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenilo, 4-(oxetan-3-il-metoxi)-fenilo, 4-(2-trifluorometil-ciclopropil)-fenilo, 4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenilo, 4-((3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi)-fenilo, 4-((3-metil-oxetan-3-il)-metoxi)-fenilo, 4-(3,3-difluoro-ciclobutil-oxi)-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-fenilo, 4-((3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi)-fenilo, 4-((3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi)-fenilo; 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo, 2-(ciclopropil(metil)amino)-piridin-5-ilo, 2-(dietilamino)-piridin-5-ilo, 3-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo, 2-((ciclopropilmetil)-metil-amino)-piridin-5-ilo, 2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo; 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-propil-1H-indazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-indazol-5-ilo, 1-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-trifluorometil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 2-metil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, o 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo.

12) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en los que

- Y representa un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo;
- R<sup>2</sup> representa alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc.*-butilo,); alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi, etoxi); fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi); alcoxi(C<sub>1-3</sub>)-alcoxi(C<sub>2-3</sub>) (especialmente 2-metoxi-etoxi); halógeno (especialmente flúor); o ciano; y
- (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir m representa el entero 0, 1, o 2) seleccionado independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo); alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi); halógeno (especialmente flúor); ciano; fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo); y fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi); [especialmente, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente (es decir m = 0), o (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa un sustituyente halógeno (especialmente flúor); preferentemente, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente].

13) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en los que

- Y representa un átomo de nitrógeno de un anillo; y
  - R<sup>2</sup> representa alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo); alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi); fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi); halógeno (especialmente flúor); o ciano; y
  - (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, m representa el entero 0, 1, o 2) seleccionado independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo); alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi); halógeno (especialmente flúor); ciano; fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo); y fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi); [especialmente (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente (es decir m = 0), o (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa un sustituyente halógeno (especialmente flúor); preferentemente, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente]; o
- Y representa un átomo de carbono de anillo; y
  - R<sup>2</sup> representa alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo); alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi, etoxi); fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi); alcoxi(C<sub>1-3</sub>)-alcoxi(C<sub>2-3</sub>) (especialmente 2-metoxi-etoxi); halógeno (especialmente flúor); o ciano; y
  - (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, m representa el entero 0, 1, o 2)

seleccionado independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo); alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi); halógeno (especialmente flúor); ciano; fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo); y fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi); [especialmente (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente (es decir m = 0), o (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa un sustituyente halógeno (especialmente flúor); preferentemente, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente].

14) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en los que

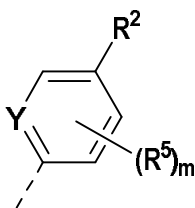
- Y representa un átomo de nitrógeno de un anillo; y

- R<sup>2</sup> representa ciano; y
- (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente (es decir n = 0); o

- Y representa un átomo de carbono de anillo; y

- R<sup>2</sup> representa alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo); alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi, etoxi); fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi); alcoxi(C<sub>1-3</sub>)-alcoxi(C<sub>2-3</sub>) (especialmente 2-metoxi-etoxi); halógeno (especialmente flúor); o ciano; y
- (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, m representa el entero 0, 1, o 2) seleccionado independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo); alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi); halógeno; y ciano; [especialmente, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente (es decir m = 0), o (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa un sustituyente halógeno; preferentemente, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente].

15) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en los que el fragmento



representa 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-fluoro-3-ciano-fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluoro-4-metoxi-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 4-ciano-3-fluoro-fenilo, 4-ciano-3-metil-fenilo, 3-ciano-4-metil-fenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo; 3,4-difluoro-5-metoxi-fenilo, 3-ciano-4-metoxi-fenilo, 4-ciano-3-metoxi-fenilo, 4-ciano-3-fluoro-5-metoxi-fenilo, 4-cianofenilo, 4-(2-metoxi-etoxi)-fenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-fluoro-4-difluorometoxi-fenilo; 3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilo; o 5-ciano-piridin-2-ilo.

16) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en los que

- X representa un anillo de carbonos o un átomo de nitrógeno de un anillo; y R<sup>1</sup> representa

- alquilo(C<sub>2-6</sub>) [en particular isopropilo, o *terc.*-butilo,];
- alquilo(C<sub>2-4</sub>) mono-sustituido con ciano, o alcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metoxi); [en particular tal grupo es 1-metoxi-etilo, o 1-ciano-1-metil-etilo];
- fluoroalquilo(C<sub>1-4</sub>) [en particular trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) [en particular 2,2,2-trifluoroetoxi];
- pentafluoro-sulfanilo;
- cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-L<sup>1</sup>- en el que

- dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) no está sustituido; o está mono-sustituido con flúor, alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), alcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metoxi), ciano, o fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo); o di-sustituido con flúor, o tri-sustituido con dos sustituyente flúor y un sustituyente alquilo(C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y

- el enlace L<sup>1</sup> representa un enlace directo, oxígeno, o alquilen(C<sub>1-2</sub>)-oxi (el cual está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno);

[en particular tal grupo cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-L<sup>1</sup>- es oxetan-3-ilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, o 1-ciano-ciclopropil; o es ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi; o es oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi, o (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi];

- -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en el que

- $R^{11}$  y  $R^{12}$  representan independientemente alquilo( $C_{1-3}$ ), cicloalquilo( $C_{3-6}$ ), o cicloalquilo( $C_{3-6}$ )-alquilo( $C_{1-3}$ ) [en particular tal grupo  $-NR^{11}R^{12}$  es dimetilamino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, o (ciclopropilmetil)-metil-amino];
- o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros el cual está opcionalmente mono o di-sustituido con flúor [en particular dicho grupo  $-NR^{11}R^{12}$  es pirrolidinilo, o 3,3-difluoro-pirrolidinilo];

y  $(R^4)_n$  representa un sustituyente opcional (es decir n representa el entero 0, o 1) seleccionado de alquilo( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo), y halógeno (especialmente flúor) [especialmente  $(R^4)_n$  está ausente (es decir n = 0); o  $(R^4)_n$  representa un sustituyente halógeno o metilo];

- o **X** representa un átomo de carbono de anillo; y  $R^1$  junto con  $(R^4)_n$  forman un anillo no aromático de 5 miembros el cual está fusionado al anillo fenilo; en el que dicho anillo de 5 miembros contiene un átomo de nitrógeno; en el que dicho anillo no aromático de 5 miembros fusionado está independientemente di-, tri-, o tetra-sustituido en el que un sustituyente es oxo y el resto son alquilo( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo); [en particular tal anillo no aromático de 5 miembros fusionado al anillo fenilo forma, junto con el anillo fenilo, un grupo seleccionado de 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, o 1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo];
- o **X** representa un carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de un anillo; y  $R^1$  junto con  $(R^4)_n$  forma un anillo aromático de 5 miembros el cual está fusionado al anillo fenilo/ piridina; en el que dicho anillo de 5 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en el que dicho anillo aromático de 5 miembros fusionado está independientemente y de manera opcional adicionalmente mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes son seleccionados independientemente de alquilo( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), cicloalquilo( $C_{3-6}$ ) (especialmente ciclopropilo), o fluoroalquilo( $C_1$ ) (especialmente trifluorometilo) [en particular tal anillo aromático de 5 miembros fusionado al anillo fenilo/ piridina forma, junto con el anillo fenilo/ piridina, un grupo seleccionado de 1-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-propil-1H-indazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-indazol-5-ilo, 1-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-trifluorometil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 2-metil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, o 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo];

**Y** representa un anillo de carbonos o un átomo de nitrógeno de un anillo; y

$R^2$  representa alquilo( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo); alcoxi( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi, o etoxi); fluoroalcoxi( $C_{1-3}$ ) (especialmente difluorometoxi, o trifluorometoxi); alcoxi( $C_{1-3}$ )-alcoxi( $C_{2-3}$ ) (especialmente 2-metoxi-etoxi); halógeno (especialmente flúor); o ciano; y

$(R^5)_m$  representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir m representa el entero 0, 1, o 2) seleccionado independientemente de alquilo( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo); alcoxi( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi); halógeno (especialmente flúor); o ciano; [especialmente,  $(R^5)_m$  está ausente (es decir, m = 0), o  $(R^5)_m$  representa un sustituyente halógeno; preferentemente,  $(R^5)_m$  está ausente].

17) Otra realización se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), en los que

- **X** representa un anillo de carbonos o un átomo de nitrógeno de un anillo; y  $R^1$  representa
  - alquilo( $C_{2-6}$ ) [en particular isopropilo, o *terc.*-butilo,];
  - alquilo( $C_{2-4}$ ) mono-sustituido con ciano, o alcoxi( $C_{1-3}$ ) (especialmente metoxi); [en particular tal grupo es 1-metoxi-etil, o 1-ciano-1-metil-etilo];
  - fluoroalcoxi( $C_{1-3}$ ) [en particular 2,2,2-trifluoroetoxi];
  - cicloalquilo( $C_{3-6}$ )- $L^1$ - en el que
    - dicho cicloalquilo( $C_{3-6}$ ) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo( $C_{3-6}$ ) no está sustituido; o está mono-sustituido con flúor, alquilo( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo), alcoxi( $C_{1-3}$ ) (especialmente metoxi), ciano, o fluoroalquilo( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo); o di-sustituido con flúor; y
    - el enlace  $L^1$  representa un enlace directo, oxígeno, o metilenoxi (el cual está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno);
  - [en particular tal grupo cicloalquilo( $C_{3-6}$ )- $L^1$ - es oxetan-3-ilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, o 1-ciano-ciclopropil; o es ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, o 3,3-difluoro-ciclobutiloxi; o es oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, o (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi];
  - $-NR^{11}R^{12}$ , en el que
    - $R^{11}$  y  $R^{12}$  representan independientemente alquilo( $C_{1-3}$ ), cicloalquilo( $C_{3-6}$ ), o cicloalquilo( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ) [en particular tal grupo  $-NR^{11}R^{12}$  es dimetilamino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, o (ciclopropilmetil)-metil-amino];
    - o  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros el cual está opcionalmente mono o di-sustituido con flúor [en particular tal grupo

-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> es pirrolidinilo, o 3,3-difluoro-pirrolidinilo];

y (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente opcional (es decir n representa el entero 0, o 1) seleccionado de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), y halógeno (especialmente flúor) [especialmente (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> está ausente (es decir n = 0); o (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente halógeno o metilo];

- o X representa un átomo de carbono de anillo; y R<sup>1</sup> junto con (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> forman un anillo aromático de 5 miembros el cual está fusionado al anillo fenilo; en el que dicho anillo de 5 miembros contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en el que dicho anillo aromático de 5 miembros fusionado está independientemente y de manera opcional adicionalmente mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes son seleccionados independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) (especialmente ciclopropilo), o fluoroalquilo(C<sub>1</sub>) (especialmente trifluorometilo) [en particular tal anillo aromático de 5 miembros fusionado al anillo fenilo forma, junto con el anillo fenilo, un grupo seleccionado de 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-propil-1H-indazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-indazol-5-ilo, 1-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-trifluorometil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 2-metil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, o 1,3-dimetil-1H-indol-6-il];

Y representa un carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de un anillo; y

R<sup>2</sup> representa alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo); alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi, o etoxi); fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>) (especialmente difluorometoxi, o trifluorometoxi); halógeno (especialmente flúor); o ciano; y

(R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, m representa el entero 0, 1, o 2) seleccionado independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo); alcoxi(C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi); halógeno (especialmente flúor); o ciano; [especialmente, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente (es decir m = 0), o (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa un sustituyente halógeno; preferentemente, (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente].

18) La invención, de esta forma, se refiere a compuestos de fórmula (I) como se definieron en la realización (1), o a tales compuestos limitados adicionalmente por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 15), considerando sus dependencias respectivas; con sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y al uso de tales compuestos como medicamentos especialmente en el tratamiento de enfermedades o trastornos en las que participan los canales de calcio T como se describe a continuación. Para evitar cualquier duda, las siguientes realizaciones que se relacionan especialmente con los compuestos de fórmula (I) son de esta forma posibles y deseadas, y se describen aquí específicamente de forma individualizada:

1, 2+1, 3+1, 4+1, 4+2+1, 4+3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1, 12+4+1, 12+4+2+1, 12+4+3+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+5+3+1, 12+6+1, 12+6+2+1, 12+6+3+1, 12+7+1, 12+7+2+1, 12+7+3+1, 12+8+1, 12+8+2+1, 12+8+3+1, 12+9+1, 12+9+2+1, 12+9+3+1, 12+10+1, 12+10+2+1, 12+10+3+1, 12+11+1, 12+11+2+1, 12+11+3+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+4+1, 13+4+2+1, 13+4+3+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 13+5+3+1, 13+6+1, 13+6+2+1, 13+6+3+1, 13+7+1, 13+7+2+1, 13+7+3+1, 13+8+1, 13+8+2+1, 13+8+3+1, 13+9+1, 13+9+2+1, 13+9+3+1, 13+10+1, 13+10+2+1, 13+10+3+1, 13+11+1, 13+11+2+1, 13+11+3+1, 14+1, 14+2+1, 14+3+1, 14+4+1, 14+4+2+1, 14+4+3+1, 14+5+1, 14+5+2+1, 14+5+3+1, 14+6+1, 14+6+2+1, 14+6+3+1, 14+7+1, 14+7+2+1, 14+7+3+1, 14+8+1, 14+8+2+1, 14+8+3+1, 14+9+1, 14+9+2+1, 14+9+3+1, 14+10+1, 14+10+2+1, 14+10+3+1, 14+11+1, 14+11+2+1, 14+11+3+1, 15+1, 15+2+1, 15+3+1, 15+4+1, 15+4+2+1, 15+4+3+1, 15+5+1, 15+5+2+1, 15+5+3+1, 15+6+1, 15+6+2+1, 15+6+3+1, 15+7+1, 15+7+2+1, 15+7+3+1, 15+8+1, 15+8+2+1, 15+8+3+1, 15+9+1, 15+9+2+1, 15+9+3+1, 15+10+1, 15+10+2+1, 15+10+3+1, 15+11+1, 15+11+2+1, 15+11+3+1, 16+1, 17+1;

En la lista previa el número se refiere a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada previamente, mientras que “+” indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, “15+11+2+1” por ejemplo se refiere a la realización 15) dependiendo de la realización 11), dependiendo de la realización 2), dependiendo de la realización 1), es decir, la realización “15+11+2+1” corresponde al compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) limitada adicionalmente por todas las características de las realizaciones 2), 11), y 15).

19) Una realización adicional se refiere a compuestos de fórmula (I) que son seleccionados de:

N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 2-(4-Dimetilamino-fenil)-N-[2-(4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1H-indol-6-il)-acetamida;  
 2-(4-Ciclobutoxi-fenil)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-Ciclopropoxi-fenil)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-[6-(Ciclopropil(metil)amino)-piridin-3-il]-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-[6-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;



- N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1H-indol-5-il)-acetamida;  
 2-(6-Dietilamino-piridin-3-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 5 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-oxetan-3-il-fenil)-acetamida;  
 10 2-(4-Isopropil-fenil)-N-[2-(4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-Isopropil-fenil)-N-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 15 2-(3-Ciclopropil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(1-Butil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(2-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 2-(3-Butil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 20 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-propil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 2-(3-Ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(3-trifluorometil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 25 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 30 N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 2-(6-Dietilamino-piridin-3-il)-N-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 35 N-[2-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 40 N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 2-(6-Dietilamino-piridin-3-il)-N-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 45 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 50 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 55 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 60 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 65 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;

- 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-[4-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-[4-(2-Metoxi-etoxi)-bencil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-difluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Difluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 5 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(1-Metil-1H-indol-5-il)-N-[2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-[4-(3-Metil-oxetan-3-il)-fenil]-N-[2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 10 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(6-Dietilamino-piridin-3-il)-N-[2-(4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 15 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-propil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 20 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 25 2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 30 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(1-Etil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(1,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 35 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 40 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(1-Etil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(1,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 45 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 50 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 55 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 60 2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-N-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 65 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;

N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 5 2-[4-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-N-[2-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 10 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 15 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 20 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 25 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 30 N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 35 N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(1-Etil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(1,3-Dimetil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 40 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 45 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 50 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 55 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 60 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 65 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3,4-difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;

- 5 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 10 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-N-[2-(3,4-difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-[4-(1-Ciano-ciclopropil)-fenil]-N-[2-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-(2-(4-ciano-3-fluorobencil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(4-(pentafluorosulfanil)fenil)acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 15 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 20 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 25 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-fenil]-acetamida; y  
 30 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-((1S\*,2S\*)-2-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 19) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usadas como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (tal como especialmente oral) o parenteral (incluyendo aplicación tópica o inhalación).

- 35 La producción de las composiciones farmacéuticas puede ser afectada en una manera que será familiar para cualquier experto en el arte (ver por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) al traer los compuestos descrito de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, a una forma de administración galénica junto con materiales de vehículo adecuados, no tóxicos, inertes, compatible terapéuticamente sólidos o líquidos y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.  
 40

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado aquí que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las realizaciones 1) a 19).

- 45 En una realización preferida de la invención, la cantidad administrada está comprendida entre 1 mg y 1000 mg por día, particularmente entre 5 mg y 500 mg por día, más particularmente entre 25 mg y 400 mg por día, especialmente entre 50 mg y 200 mg por día.

- 50 Cada vez que la palabra "entre" es usada para describir un rango numérico, se debe entender que los puntos extremos del rango indicado están explícitamente incluidos en el rango. Por ejemplo: si un rango de temperatura es descrito como entre 40°C y 80°C, esto significa que los puntos extremos 40°C y 80°C están incluidos en el rango; o si una variable está definida como sienta un entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el entero 1, 2, 3, o 4.

- 55 A menos que se use respecto de temperaturas, el término "alrededor de" (o de forma alternativa el término "cerca de") ubicado frente a un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se entiende desde X menos el 10 % de X a X más el 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se entiende desde X menos el 5 % de X a X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "alrededor de" ubicado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo de temperatura Y menor 10°C a Y más 10°C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C a Y más 5°C.

Para evitar cualquier duda, si los compuestos son descritos como útiles para la prevención o tratamiento de ciertas enfermedades, tales compuestos son probablemente adecuados para ser usados en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de dichas enfermedades.

Los compuestos de fórmula (I) como se definieron en cualquiera de las realizaciones 1) a 19) son útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos en las que participan los canales de calcio T.

Tales enfermedades y trastornos en las que participan los canales de calcio T pueden ser definidas como incluyendo especialmente:

- 5 • epilepsia (especialmente epilepsia de ausencia, de ausencia infantil y otras formas de epilepsias generalizadas idiopáticas, epilepsia del lóbulo temporal);
- trastornos del sueño y alteraciones del sueño;
- dolor (especialmente dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor periférico, dolor crónico asociado con lesión axonal periférica);
- 10 • enfermedades y trastornos neurológicos (especialmente tremor esencial, Enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, ansiedad, psicosis, trastornos neurodegenerativos, autismo, adicción a las drogas);
- enfermedades y trastornos cardiovasculares (especialmente hipertensión, arritmias cardíacas, fibrilación auricular, falla cardíaca congénita, bloqueo cardíaco);
- cáncer;
- 15 • diabetes y neuropatía diabética; y
- infertilidad y disfunción sexual.

De manera notable tales enfermedades o trastornos en las que participan los canales de calcio T se refieren a epilepsia, trastornos neurológicos, y dolor. Preferentemente tales enfermedades o trastornos se refieren a epilepsia y dolor.

20 El término "epilepsia" describe convulsiones recurrentes no provocadas donde el término "convulsión" se refiere a una actividad neuronal eléctrica excesiva y/o hipersincrónica. Se han descrito diferentes tipos de "epilepsia", por ejemplo en [Berg y col., *Epilepsy*. **2010**; 51(4): 676-685], cuya referencia se encuentra incorporada aquí por referencia. El término "epilepsia" como se usa aquí se refiere preferentemente a la epilepsia de ausencia, o de ausencia infantil y otras formas de epilepsia generalizada idiopática, epilepsia del lóbulo temporal.

25 El término "dolor" se refiere preferentemente a dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor periférico, y dolor crónico asociado con una lesión axonal periférica.

El término "enfermedades y trastornos neurológicos" se refiere preferentemente a tremor esencial, Enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, ansiedad, psicosis, trastornos neurodegenerativos, autismo, adicción a las drogas.

30 El término "enfermedades y trastornos cardiovasculares" se refiere preferentemente a hipertensión, arritmias cardíacas, fibrilación auricular, falla cardíaca congénita, bloqueo cardíaco.

Los compuestos de fórmula (I) como se definieron en las realizaciones 1) a 19) también son útiles en un procedimiento de reducción de la concentración de calcio en una célula neuronal, y donde dicha reducción en el calcio es lograda al bloquear el canal de calcio T presente en tal célula neuronal; dicho procedimiento comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) como se definieron en las realizaciones 1) a 19).

Los compuestos de fórmula (I) como se definieron en las realizaciones 1) a 19) también son útiles en un procedimiento para disminuir las descargas de disparo de ráfaga en una célula neuronal y donde dicha disminución del disparo de ráfaga es lograda al bloquear el canal de calcio T; dicho procedimiento comprendiendo la administración de un compuesto de fórmula (I) como se definieron en las realizaciones 1) a 19).

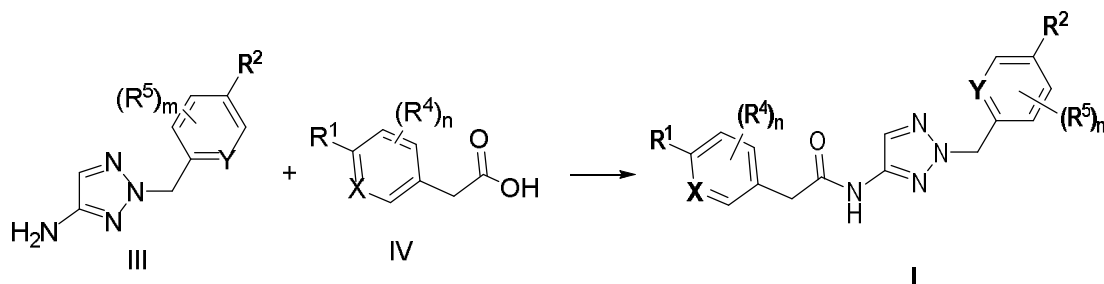
#### 40 **Preparación de los compuestos de fórmula (I):**

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados por medio de los procedimientos entregados a continuación, por medio de los procedimientos entregados en la parte experimental más adelante o por medio de procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en el arte por medio de procedimientos de optimización de rutina. En los esquemas de más abajo, los grupos genéricos X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>, y (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> son como se definió para los compuestos de fórmula (I). En algunas instancias los grupos genéricos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>, y (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> pueden ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas y, por lo tanto, requerirán el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en el arte (ver por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Con el objetivo de esta discusión, se asumirá que tales grupos protectores están presentes según sea necesario. En algunos casos el producto final puede ser modificado adicionalmente, por ejemplo, por medio de manipulación de los sustituyentes para dar un nuevo producto final. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación, e hidrólisis, las cuales son generalmente conocidas por aquellos expertos en el arte. Los compuestos obtenidos también pueden ser convertidos en sales farmacéuticamente aceptables de una forma conocida *per se*.

55 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados por medio de un acoplamiento de amida como paso final (Esquema 1). Generalmente, el ácido carboxílico (IV) correspondiente puede ser activado al correspondiente cloruro

de ácido, generalmente con cloruro de oxalilo. De forma alternativa, el ácido carboxílico (IV) puede ser acoplado directamente a la amina (III) usando un reactivo de acoplamiento, generalmente HATU o HBTU. En ciertas instancias, se pueden formar dos productos de acoplamiento y son separados por medio de HPLC preparativo.

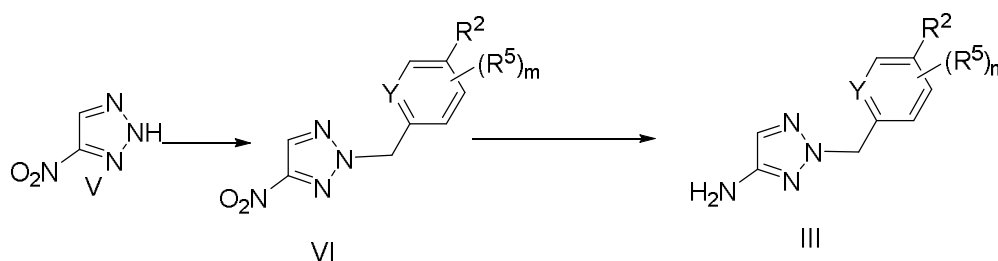
Esquema 1



5

Los aminotriazol primarios (III) deseados pueden ser preparados a partir del nitrotriazol (V) correspondiente a través de una alquilación (compuestos del tipo (VI)) y una etapa de reducción. Para la etapa de reducción se usan preferentemente Zinc o Hierro.

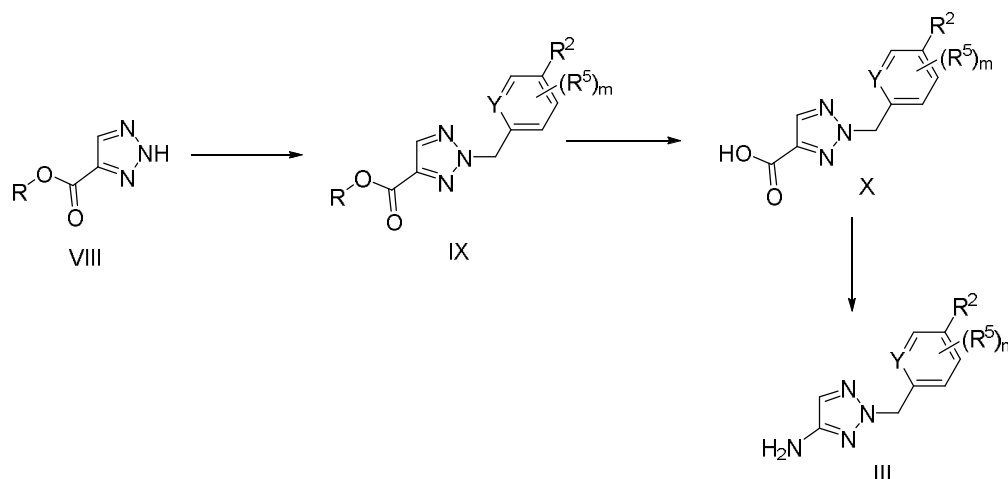
Esquema 2



10

Los aminotriazoles del tipo (III) también pueden ser preparados por medio de un reordenamiento de Curtius (Esquema 3). Un éster adecuado del ácido triazol-3-carboxílico (VIII) puede ser alquilado al compuesto (IX). La saponificación lleva al ácido carboxílico (X), y el subsecuente reordenamiento de Curtius lleva al aminopirazol (III).

Esquema 3



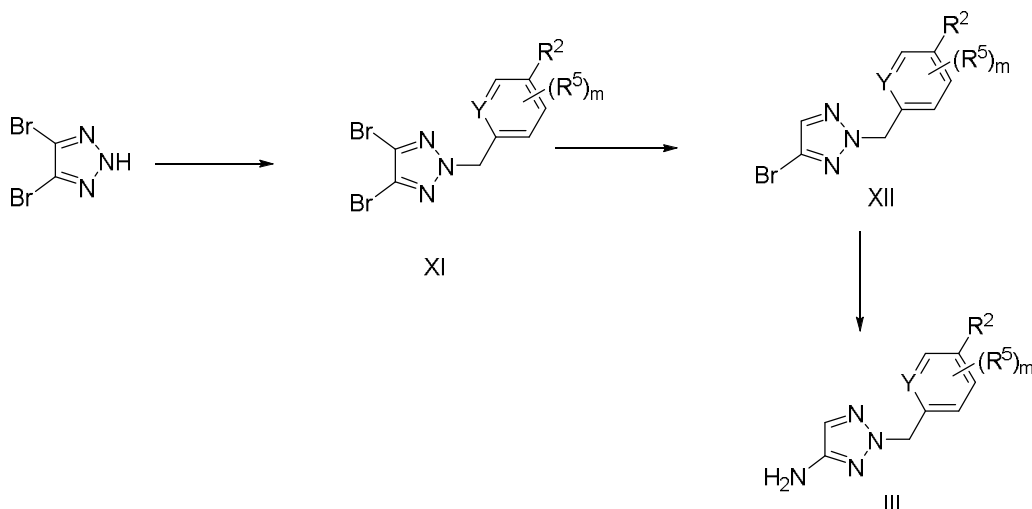
15

Los cloruros de bencilo, bromuro de bencilos, o mesilato de bencilos correspondientes necesarios para los pasos de alquilación descritos en los Esquemas 2 (V → VI) y 3 (VIII → IX) pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos de la literatura estándar o como se describe en los ejemplos a continuación.

Una tercera posibilidad para preparar un compuesto del tipo III es empezar de 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol (Esquema 4). Una N-alkilación lleva a un compuesto del tipo (XI). La reducción selectiva de un bromuro con, por ejemplo, <sup>1</sup>PrMgCl (P. Wipf y col., Org. Lett. 2010, 12(20), 4632-4635) lleva a un compuesto del tipo (XII), y una eliminación Ullman a un compuesto del tipo (III)

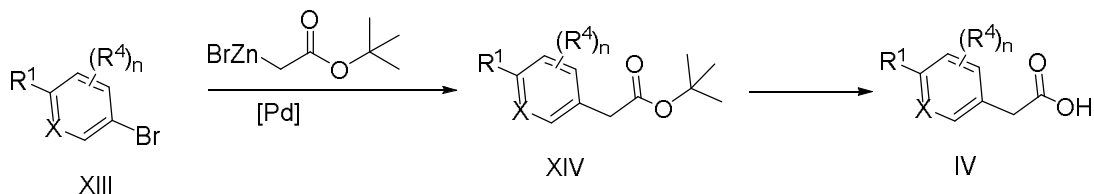
20

Esquema 4



- 5 Los ácidos carboxílicos del tipo (IV) pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos conocidos. En particular, un acoplamiento Negishi (Esquema 5), o un acoplamiento carbono-carbono similar entre un bromuro (hetero)arilo del tipo (XIII) y bromuro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) lleva al éster del tipo (XIV): Hidrólisis, generalmente bajo condiciones ácidas, lleva al ácido del tipo (IV). El bromuro del tipo (XIII) se encuentra ya sea disponible comercialmente, o pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos conocidos (ver parte experimental).

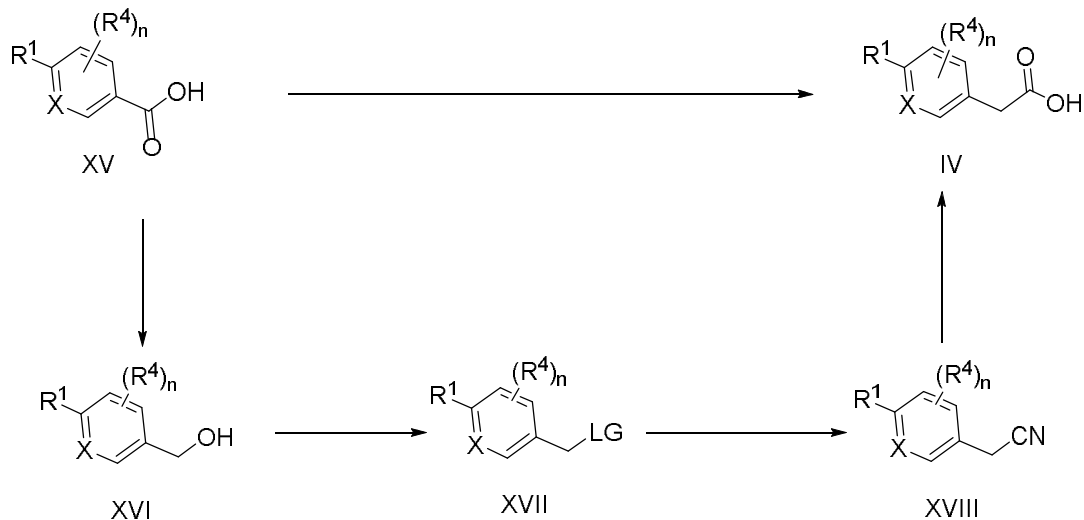
Esquema 5



- 10 De forma alternativa, un ácido benzoico del tipo (XV) puede ser transformado en un ácido del tipo (IV) por medio de un reordenamiento de Wolff (Esquema 6). El ácido del tipo (XV) puede ser reducido a un alcohol del tipo (XVI). Este alcohol puede luego ser activado a un compuesto del tipo (XVII), donde LG representa un grupo saliente tal como cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, y homologado a nitrilo del tipo (XVIII): Hidrolisis llevaría luego al ácido del tipo (IV).

15

Esquema 6



Cuando se requiera, los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup> pueden estar presentes como precursores en el material de partida, y puede ser transformado por medio de transformaciones de rutina adicionales durante las vías sintéticas presentadas aquí.

- 5 Cuando se obtienen los compuestos de fórmula (I) en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden ser separados usando procedimientos conocidos por el experto en el arte: por ejemplo por medio de formación y separación de sales diastereoméricas o por medio de HPLCS sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm), IC (5 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son mezclas isocráticas de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como trietilamina o dietilamina) y eluyente B (heptano), a una velocidad de flujo de 0,8 a 150 mL/min.

### **PARTE EXPERIMENTAL**

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no limitan el alcance de la misma.

**Abreviaciones:** (como se usa aquí y en la descripción previa)

15	Ac	Acetilo
	a.	Acuoso
	Van	Bencilo
	Bu	Butilo
	CAS	Sistema de abstracción química
	comba.	Combinado
20	con.	Concentrado
	da	Dibencilidencetona
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DIBAL	Diisobutilo hidruro de aluminio
	DIPEA	Diisopropiletilamina
25	DMA	Dimetilacetamida
	DMEM	medio de eagle modificado de Dulbecco
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
30	EDTA	ácido Etilendiaminatetraacético
	eq.	Equivalente
	Et	Etilo
	Et <sub>2</sub> O	Dietiléter
	EtOAc	Etil acetato
35	EtOH	Etanol
	FC	Cromatografía Flash
	h	Hora
	HATU	3-óxido hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (CAS 148893-10-1)
40	HBTU	O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (CAS 94790-37-1)
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	<sup>i</sup> Bu	iso-butilo
	<sup>i</sup> Pr	iso-propilo
	LC	Cromatografía líquida
45	Me	Metilo
	MeOH	Metanol
	mesyl	Metansulfonilo
	MH <sup>+</sup>	Masa de la molécula protonada
	min	Minuto
50	MS	Espectroscopia de masa
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	org.	Orgánico
	PBS	Salina con tampón fosfato
	Ph	fenilo
55	Q-Phos	1,2,3,4,5-Pentafenilo-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (CAS 312959-24-3)
	rt	Temperatura ambiente
	sat.	saturado
	sol.	solución
	TBDMS	terc-Butildimetilsililo
60	tBu	terc-Butilo,
	TEA	Trietilamina
	TFA	Ácido Trifluoroacético



THF	tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
t <sub>R</sub>	Tiempo de retención
X-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (CAS 564483-18-7)

## 5 Preparación de Ejemplos

### Procedimientos Generales

Procedimiento general 9 para la N-alquilación de una piridina. Se agita una mezcla de 2,5-dibromopiridina, una amina, y DBU en DMSO a 80°C hasta que la reacción se ha completado. La amina y DBU pueden tener que ser agregadas varias veces. Se permite que la mezcla se enfríe a rt, y los solventes son removidos bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC genera el producto deseado.

### Condiciones analíticas para LC-MS

A menos que se notifique de otra forma, las siguientes condiciones fueron usadas para los datos analíticos LC-MS:

- Condiciones 1: Ascentis Express C18, 2,7 μm 2,1 x 30mm, 5 % CH<sub>3</sub>CN/ 95 % H<sub>2</sub>O con 0,05 % NH<sub>4</sub>OH → 95 % CH<sub>3</sub>CN durante 2,0 min, 1,4 mL/min.
- 15 Condiciones 2: Columna Waters Atlantis T3, C18, 5 μm, 4,6 x 30mm, 5 % CH<sub>3</sub>CN / 95 % H<sub>2</sub>O con 0,04 % TFA → 100 % CH<sub>3</sub>CN durante 1,0 min, 4,5 mL/min.
- Condiciones 3: columna Zorbax SB-Aq, 3,5 μm, 4,6 x 50 mm, 5 % CH<sub>3</sub>CN/ 95 % H<sub>2</sub>O con 0,04 % TFA → 100 % CH<sub>3</sub>CN durante 1,0 min, 4,5 mL/min.
- 20 Condiciones 4: Waters XBridge C18, 2,5 μm, 4,6 x 30 mm, 5 % CH<sub>3</sub>CN / 95 % H<sub>2</sub>O con 0,04 % TFA → 100 % CH<sub>3</sub>CN durante 1,0 min, 4,5 mL/min.
- Condiciones 5: Columna Acquity UPLC CSH C18, 1,7 μm 2,1x50 mm de Waters, con termostato en la Administradora de columna Acquity UPLC a 60°C. Eluyentes: A1: H<sub>2</sub>O + 0,05 % HCOOH; B1: CH<sub>3</sub>CN + 0,045 % HCOOH. Procedimiento: Gradiente: 2 % B 98 % B durante 2,0 min. Flujo: 1,0 mL/min.

### HPLC Preparativo

25 La mezcla de reacción puede normalmente ser separada por medio de HPLC preparativo. Un experto en el arte encontrará condiciones adecuadas para cada separación.

### FC automatizada

30 La cromatografía flash clásica es generalmente reemplaza por sistemas automatizados. Esto no cambia el proceso de separación *per se*. Un experto en el arte será capaz de reemplazar un proceso de FC clásico por uno automatizado, y *viceversa*. Los sistemas automatizados pueden ser usados, según proporciona Büchi, Isco (Combiflash), o Biotage, por ejemplo.

### Preparaciones

35 **4-Ciano-3,5-difluorometansulfonato de bencilo.** Se enfría una mezcla de 2,6-difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (WO 2003101423, 1,20 g, 7,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) a 0°C. Se agrega TEA (1,48 mL, 10,6 mmol) y cloruro de mesilo (0,61 mL, 7,8 mmol). La mezcla se agita a 0°C por 30 min, y se agrega NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso. Las fases son separadas y la capa acuosa es extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera (1x), secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y los solventes son removidos bajo presión reducida para generar el producto del título crudo.

40 **4-(Hidroximetil)-2-metilbenzonitrilo.** A una solución de 4-bromo-3-metilbencil alcohol (1047 mg, 5 mmol) en DMF (10 mL) se le agrega Zn(CN)<sub>2</sub> (330 mg, 2,75 mmol), Pd<sub>2</sub>(da)<sub>3</sub> (100 mg, 0,109 mmol), DPPF (75 mg, 0,135 mmol) y poli(metilhidrosiloxano) (0,11 mL). La mezcla resultante es agitada a 150°C en un horno microonda por 40 min. La reacción se repite dos veces usando las mismas condiciones y cantidades. Las tres mezclas de reacciones combinadas son filtradas sobre Celite, y la torta es enjuagada con EtOAc. El filtrado es concentrado in vacuo. El residuo es purificado con FC automatizada (FlashMaster, EtOAc/heptano 0:100 → 60:40) para dar el producto del título. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,62 min., condiciones 3.

45 **4-Ciano-3-metilmetansulfonato de bencilo.** A 0°C, se agrega TEA (2,55 mL, 18,3 mmol) y cloruro de metansulfonilo (1,04 mL, 13,4 mmol) a una solución de 4-(hidroximetil)-2-metilbenzonitrilo (1900 mg, 12,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (31,5 mL). La mezcla se agita a 0°C por 2 h. La mezcla se inactiva por medio de la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrae la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas in vacuo para generar el producto del título crudo.

**2-Fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo.** A una sol. de 3-bromo-4-fluorobencil alcohol (0,609 mL, 5,00 mmol) en DMA (10 mL) se le agrega Zn(CN)<sub>2</sub> (323 mg, 2,75 mmol), Pd<sub>2</sub>(da)<sub>3</sub> (100 mg, 0,109 mmol), DPPF (77,3 mg, 0,135 mmol) y poli(metilhidrosiloxano) (0,11 mL). La mezcla resultante es agitada a 150°C en un microondas por 40 min. Se repite

la reacción dos veces usando las mismas condiciones y cantidades. Las 3 mezclas de reacción combinadas son filtradas sobre Celite, la torta es enjuagada con EtOAc, y el filtrado es concentrado in vacuo. La purificación del crudo por medio de FC (Combiflash, columna 40 g, flujo 40 mL/min, EtOAc / heptano 5:95 → 60:40) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,59$  min., condiciones 3.

5 *3-Ciano-4-fluorometansulfonato de bencilo*. A 0°C se agrega TEA (3,13 mL, 22,5 mmol) y cloruro de metansulfonilo (1,28 mL, 16,5 mmol) a una solución de 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (2,27 g, 15,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (39,3 mL). La mezcla se agita a 0°C por 30 min. La mezcla se inactiva por medio de la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y es extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas in vacuo para dar el producto del título crudo.

10 *(4-(Difluorometoxi)-3-fluorofenil)metanol*. Se enfría una sol. de 3-fluoro-4-difluorometoxibenzaldehído (5,00 g, 26,3 mmol) en MeOH (70,0 mL) a 0°C. Se agrega NaBH<sub>4</sub> (1,49 g, 39,4 mmol) en porciones. Luego de la adición, la mezcla fue agitada por 3 días mientras se calentaba a rt. Se agregó agua (10 mL). Se extrae la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados son secados sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados, y concentrados bajo presión reducida para generar el producto del título crudo. LC-MS:  $t_R = 0,69$  min., condiciones 3.

15 *4-(Bromometil)-1-(difluorometoxi)-2-fluorobenceno*. A una solución de 4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)metanol (2,00 g, 10,4 mmol) en THF (80 mL) a 0°C se le agregan PPh<sub>3</sub> (3,00 g, 11,5 mmol) y CBr<sub>4</sub> (4,32 g, 13,0 mmol). La mezcla se agita durante la noche mientras se entibia a rt. La mezcla es filtrada, y el filtrado es dividido entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La capa orgánica es secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes son removidos bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Büchi, silicagel, EtOAc / heptano 1:99 → 85:15) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,89$  min., condiciones 3.

20 *(3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol*. Se agrega NaBH<sub>4</sub> (1,36 g, 36,0 mmol) en porciones a una solución de 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzaldehído (5,00 g, 24,0 mmol) en MeOH (80 mL) a 0°C. La mezcla se agita por 3 h mientras se entibia hasta rt. Se agrega agua cuidadosamente y los solventes son parcialmente removidos bajo presión reducida. El residuo es extraído con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x). Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y los solventes son removidos bajo presión reducida para generar el producto del título crudo. LC-MS:  $t_R = 0,77$  min., condiciones 3.

25 *4-(Bromometil)-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno*. A una solución de 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol (4,50 g, 21,4 mmol) en THF (80 mL) a 0°C se le agrega PPh<sub>3</sub> (6,18 g, 23,6 mmol) y CBr<sub>4</sub> (8,88 g, 26,8 mmol). La mezcla se agita por 4 h mientras se entibia a rt. La mezcla se filtra y el filtrado es dividido entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada. La capa orgánica es secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada y los solventes son removidos bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Büchi, silicagel, EtOAc / heptano 1:99 → 85:15) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,94$  min., condiciones 3.

30 *5-(Hidroximetil)-2-metilbenzonitrilo*. A una solución de (3-bromo-4-metilfenil)metanol (3,02 g, 15,0 mmol) en DMA (30 mL) se le agrega Zn(CN)<sub>2</sub> (989 mg, 8,25 mmol), Pd<sub>2</sub>(da)<sub>3</sub> (300 mg, 0,328 mmol), DPPF (225 mg, 0,406 mmol) y poli(metilhidrosiloxano) (0,33 mL). La mezcla resultante es agitada a 150°C durante la noche. Se permite que la mezcla se enfríe a rt, filtrada sobre Celite, y la torta es enjuagada con EtOAc. El filtrado es concentrado in vacuo. El residuo es purificado por FC automatizada (FlashMaster, 100 g silicagel, 45 mL/min, EtOAc / heptano 0:100 → 60:40) para dar el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,62$  min., condiciones 3.

35 *3-Ciano-4-metilmetansulfonato de bencilo*. A 0°C, se agrega TEA (2,1 mL, 15,1 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,858 mL, 11,1 mmol) a una solución de 5-(hidroximetil)-2-metilbenzonitrilo (1,48 g, 10,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 mL). La mezcla es agitada a 0°C por 90 min. La mezcla se inactiva por medio de la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y es extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas in vacuo para generar el producto del título crudo.

40 *3-Ciano-4-metoximetansulfonato de bencilo*. A 0°C, se agregó TEA (1,81 mL, 13,0 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,741 mL, 9,55 mmol) a una solución de 5-(hidroximetil)-2-metoxibenzonitrilo (1,50 g, 8,68 mmol) en THF (22 mL). La mezcla se agita durante la noche mientras se entibia a rt. La mezcla es enfriada a 0°C y se agrega TEA (1,81 mL, 13,0 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,741 mL, 9,55 mmol) nuevamente. La mezcla se agita a 0°C por 1 h, luego a rt por 3 h. Se calienta la mezcla hasta 40°C, y se agita a esa temperatura durante la noche. La mezcla se inactiva por medio de la adición de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y es extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y concentradas in vacuo para dar el producto del título crudo.

45 *(3,4-Difluoro-5-metoxifenil)metanol*. Se agrega el complejo Borano-THF (1M en THF, 53,2 mL, 53,2 mmol) gota a gota a una solución de ácido 3,4-difluoro-5-metoxibenzoico (5,00 g, 26,6 mmol) en THF (136 mL) a rt. La mezcla resultante es agitada a rt durante la noche. La mezcla es diluida con EtOAc (180 mL) y se agrega salmuera (25 mL). Las capas son separadas y la fase orgánica es secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada in vacuo para dar el producto del título crudo. LC-MS:  $t_R = 0,66$  min., condiciones 3.

50 *3,4-Difluoro-5-metoximetansulfonato de bencilo*. A 0°C, se le agregan TEA (5,16 mL, 37 mmol) y cloruro de metansulfonilo (2,11 mL, 27,2 mmol) a una solución de (3,4-difluoro-5-metoxifenil)metanol (4,37 g, 24,7 mmol) en

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (64 mL). La mezcla se agita a 0°C por 2 h. La mezcla es enfriada nuevamente a 0°C y se agrega TEA (5,16 mL, 37 mmol) seguido por cloruro de mesilo (2,11 mL, 27,2 mmol). La mezcla se agita a 0°C por 90 min, luego a rt durante la noche. La mezcla de reacción es desactivada por medio de la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y es extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y concentradas in vacuo. El residuo es purificado con FC automatizada (100 g silicagel, flujo: 45 mL/min, EtOAc / heptano 0:100 → 30:70) para generar el producto del título crudo.

**4-(Hidroximetil)-2-metoxibenzonitrilo.** A una solución de 2-bromo-5-hidroximetil-anisol (0,74 mL, 5 mmol, 1 eq) en DMA (10 mL) se le agregan Zn(CN)<sub>2</sub> (330 mg, 2,75 mmol) Pd<sub>2</sub>(da)<sub>3</sub> (100 mg, 0,109 mmol), DPPF (75 mg, 0,135 mmol) y poli(metilhidrosiloxano) (0,11 mL). La mezcla resultante es agitada a 150°C en un horno microondas por 40 min. La reacción se repite dos veces usando las mismas condiciones y cantidades. La mezcla de reacción es filtrada sobre Celite, la torta en enjuagada con EtOAc y el filtrado es concentrado in vacuo. El residuo es purificado con FC automatizada (Combiflash, 24 g silicagel, flujo: 35 mL/min, EtOAc / heptano 0:100 → 50:50) para dar el producto del título. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,60 min., condiciones 3.

**4-Ciano-3-metoximetansulfonato de bencilo.** A 0°C, se le agrega TEA (3,07 mL, 22,1 mmol) y cloruro de metansulfonilo (1,26 mL, 16,2 mmol) a una solución de 4-(hidroximetil)-2-metoxibenzonitrilo (2,40 g, 14,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL). La mezcla es agitada a 0°C por 30 min. La mezcla se inactiva por medio de la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada, y es extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y concentradas in vacuo para generar el producto del título crudo.

**Procedimiento general para la preparación de aminotriazol a partir de 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol.** Se agrega K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq.) a una solución de 4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol (1 eq) en DMF (0,1 M – 0,5 M) a rt. Los bromuro de bencilo, cloruro de bencilo, o metansulfonato de bencilo (1 eq) deseados se agregan lentamente, y la mezcla se agita hasta que termine la reacción (1 h – durante la noche). Los solventes son parcialmente removidos bajo presión reducida, y el residuo es dividido entre agua y EtOAc. La capa acuosa es extraída con EtOAc (4x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y los solventes son removidos bajo presión reducida para dar el 2-bencilo-4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol crudo. El producto es purificado opcionalmente con FC automatizada (silicagel, EtOAc / heptano mezcla de solventes).

Se enfría una solución de 2-bencilo-4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol (1 eq.) en THF (0,20 – 0,25 M) a -5°C a -25°C (a veces -78°C). Se agrega iPrMgBr (2M en THF, 2,1 eq), y se permite que la reacción se entibie hasta -10°C - rt. Después de la desaparición de los materiales de partida (0,33 h – 6 h), se agrega NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla es diluida con Et<sub>2</sub>O, y las fases son separadas. La capa acuosa es lavada con Et<sub>2</sub>O (2x). Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y los solventes son removidos bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (silicagel, EtOAc / heptano mezcla de solventes) produce el 2-bencilo-4-bromo-2H-1,2,3-triazol deseado.

Se agita una mezcla de 2-bencilo-4-bromo-2H-1,2,3-triazol (1 eq.) y Cu (0,08 eq.) en NH<sub>4</sub>OH al 25 % acuoso (10 eq.) a 90-110°C hasta que la reacción se complete (18 h – 6 días). Se permite que la mezcla se enfríe a rt, y se agrega EtOAc. Las fases son separadas, y la capa acuosa es extraída con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y los solventes son removidos bajo presión reducida para dar el 2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-amina crudo deseado.

Seguendo este procedimiento, se han preparado los siguientes compuestos:

Nombre del Producto	LC-MS 2-bencilo-4,5-dibromo- 2H-1,2,3-triazol t <sub>R</sub> (min), MH <sup>+</sup> , condiciones	LC-MS 2-bencilo-4-bromo-2H- 1,2,3-triazol t <sub>R</sub> (min), MH <sup>+</sup> , condiciones	LC-MS producto final t <sub>R</sub> (min), MH <sup>+</sup> , condiciones
2-(4-fluorobencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,94, -, cond. 3	0,86, -, cond. 3	0,62, 193,25, cond. 3
2-(3,4-difluorobencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,95, -, cond. 3	0,88, -, cond. 3	0,66, 211,15, cond. 3
2-(4-metilbencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	-	0,90, -, cond. 3	0,67, 189,30, cond. 3
2-(4-metoxibencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,94, -, cond. 3	0,86, -, cond. 3	0,62, 205,24, cond. 3
4-((4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)benzonitrilo	0,90, -, cond,3	0,83, -, cond. 3	-

(continuación)

Nombre del Producto	LC-MS 2-bencilo-4,5-dibromo- 2H-1,2,3-triazol t <sub>R</sub> (min), MH <sup>+</sup> , condiciones	LC-MS 2-bencilo-4-bromo-2H- 1,2,3-triazol t <sub>R</sub> (min), MH <sup>+</sup> , condiciones	LC-MS producto final t <sub>R</sub> (min), MH <sup>+</sup> , condiciones
2-(4-etoxibencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,97, -, cond. 3	0,90, -, cond. 3	0,68, 219,11, cond. 3
2-(3,4-dimetoxibencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,90, -, cond. 3	0,81, -, cond. 3	0,58, 235,12, cond. 3
2-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,95, -, cond. 3	0,89, -, cond. 3	0,69, 241,15, cond. 3
2-(4-(2-metoxietoxi)bencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,92, -, cond. 3	0,85, -, cond. 3	0,62, 249,16, cond. 3
2-(4-(difluorometoxi)bencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,96, -, cond. 3	0,90, -, cond. 3	0,70, 241,11, cond. 3
2-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	1,00, -, cond. 3	0,94, -, cond. 3	0,77, 259,07, cond. 3
2-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,93, -, cond. 3	0,86, -, cond. 3	0,64, 223,19, cond. 3
2-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,93, -, cond. 3	0,86, -, cond. 3	0,64, 223,13, cond. 3
2-(4-(difluorometoxi)-3-fluoro-bencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,93, -, cond. 3	0,90, -, cond. 3	0,72, 300,08, cond. 3
2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,99, -, cond. 3	0,94, -, cond. 3	0,78, 277,16, cond. 3

5 *Procedimiento general para la preparación de aminotriazol a partir de 4-nitro-2H-1,2,3-triazol.* Se diluye una solución de 4-nitro-1,2,3-triazol (9,6 % en DMF, 1 eq.) en DMF a alrededor de 0,25 M. Se agrega DIPEA (2 eq.). Después de 45 min., se agrega el bromuro de bencilo, cloruro de bencilo, o mesilato de bencilo (1,1 eq) deseado. La mezcla se agita a 50°C hasta que la reacción esté completa (24 h). Se permite que la mezcla se enfríe a rt, y es dividida entre EtOAc y agua. La capa orgánica es secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes son removidos bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC automatizada (silicagel, EtOAc / heptano) da el derivado de 2-bencilo-4-nitro-2H-1,2,3-triazol deseado.

10 Se entibia una mezcla de derivado 2-bencilo-4-nitro-2H-1,2,3-triazol (1 eq) de partida, Fe (polvo, 325 mesh, 3 eq), y NH<sub>4</sub>Cl (5 eq) en una mezcla 1:2 de agua y EtOH (0,2 M) a 80°C y se agita a esta temperatura hasta que la reacción esté completa (1 h). Se permite que la mezcla se enfríe a rt, se filtra a través de Celite, y los solventes son removidos parcialmente bajo presión reducida. El residuo es separado entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La capa acuosa es extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x). Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y los solventes son removidos bajo presión reducida para dar el derivado 2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-amina deseado.

15 Luego de este procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos:

Nombre del Producto	LC-MS 2-bencilo-4-nitro-2H-1,2,3-triazol t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones	LC-MS producto final t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
4-((4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo	-	0,64, 218,10, cond. 3

*Procedimiento general para la preparación de aminotriazol a partir de 2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo o etilo.* Se enfría una solución de 2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (1 eq.) en DMF (0,1 – 0,2 M) a 0°C. Se agrega

NaH (suspensión al 55 % en aceite, alrededor de 1,15 eq), y la mezcla se agita a 0°C por 15 – 45 min. Se agrega el bromuro de bencilo, cloruro de bencilo, o mesilato de bencilo (1,1 eq) deseado. La mezcla se agita hasta que se haya consumido el producto de partida (6 - 24 h) mientras se entibia hasta rt. Si es necesario, la mezcla puede ser calentada hasta 60°C. La mezcla es dividida entre NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y EtOAc. La capa acuosa es extraída con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera (1x), secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y los solventes son removidos bajo presión reducida. La purificación de los residuos con FC automatizada (silicagel, EtOAc / heptano) o HPLC de fase reversa (CH<sub>3</sub>CN / agua) para producir el derivado de 2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo o etilo deseado.

Se agrega LiOH 1M acuoso (4 – 5 eq.) a una solución del derivado de 2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato metilo o etilo (1 eq.) deseado en una mezcla 5:1 de THF y MeOH (0,05 M). La mezcla se agita a rt después que el material de partida se haya consumido (1 h – durante la noche). Los solventes son removidos parcialmente bajo presión reducida, y el residuo es acidificado a pH 4 con HCl acuoso 2M. La extracción continua con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lleva a una capa orgánica que se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se filtra. La remoción de los solventes bajo presión reducida produce el derivado de ácido 2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico deseado. Las condiciones de saponificación alternativas, como por ejemplo, NaOH acuoso/ EtOH + THF, también pueden ser usados.

Se agregó TEA (2 eq.) y (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub> (1,2 eq.) a una solución del derivado de ácido 2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-ácido carboxílico deseado (1 eq.) en tolueno (0,05 – 0,1 M) a rt. Se calentó la mezcla a 80°C bajo agitación, y se agregó Me<sub>3</sub>Si(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (1,5 eq.). La mezcla se agita a 90 - 100°C hasta el consumo total de los materiales de partida (2 - 4 h). Se permite que la mezcla se enfríe a rt, y se remueven los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC automatizada (silicagel, EtOAc / heptano) produjo el derivado de 2-(trimetilsilil)etil (2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbamato deseado.

Se agregó TBAF (1,5 eq.) lentamente a una solución del derivado de 2-(trimetilsilil)etil (2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbamato (1 eq.) en THF (0,25 – 0,5 M) a 0°C. La mezcla se agitó hasta el consumo del material de partida (1 h – 24 h) mientras se entibia a rt. Se dividió la mezcla entre EtOAc y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 %. La capa orgánica es lavada con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 % (4x), secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes fueron removidos bajo presión reducida para dar la 2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-amina deseada.

Siguiendo este procedimiento, se prepararon los siguientes compuestos:

Nombre del producto	LC-MS metil 2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones	LC-MS 2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-ácido carboxílico t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones	LC-2-(trimetilsilil)etil (2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbamato t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones	LC-MS producto final t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
4-((4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-2-fluoro-6-metoxibenzenitrilo <sup>1)</sup>	-	0,70, -, cond. 3	0,96, -, cond. 3	0,68, -, cond. 3
4-((4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-2-metilbenzenitrilo	0,69, -, cond. 4	0,68, 242,33, cond. 3	0,96, -, cond. 3	0,92, 214,07, cond. 2
5-((4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-2-fluorobenzenitrilo	0,72, 275,07, cond. 4	0,66, -, cond. 3	0,95, -, cond. 3	0,62, 218,13, cond. 3
5-((4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-2-metilbenzenitrilo	0,69, 257,18, cond. 4	0,68, 242,30, cond. 3	0,96, -, cond. 3	1,26, 255,28, cond. 3
5-((4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-2-metoxibenzenitrilo	0,65, 273,14, cond. 4	0,66, 259,14, cond. 3	0,94, -, cond. 3	0,86, 230,20, cond. 3
2-(3,4-difluoro-5-metoxibencil)-2H-1,2,3-triazol-4-amina	0,74, 284,15, cond. 4	0,72, -, cond. 3	0,98, -, cond. 3	1,05, 241,21, cond. 3
4-((4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-2-metoxibenzenitrilo	-	0,67, 300,18, cond. 3	0,95, -, cond. 3	0,63, 230,23, cond. 3
5-((4-amino-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)picolinonitrilo	0,65, 244,17, cond. 3	0,52, 230,16, cond. 3 <sup>2)</sup>	0,89, 345,12, cond. 3	0,47, 201,21, cond. 3

(continuación)

Nombre del producto	LC-MS metil 2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato $t_R$ (min.), $MH^+$ , condiciones	LC-MS 2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-ácido carboxílico $t_R$ (min.), $MH^+$ , condiciones	LC-2-(trimetilsilil)etil (2-bencilo-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbamato $t_R$ (min.), $MH^+$ , condiciones	LC-MS producto final $t_R$ (min.), $MH^+$ , condiciones
1) De 4-ciano-3,5-difluorometansulfonato de bencilo, con un desplazamiento de un flúor con MeOH durante la saponificación. 2) Condiciones: A una sol. del éster (2460 mg, 10,1 mmol) en THF (50 mL) se le agrega HCl acuoso 1M (150 mL). Se calienta la solución a 75°C por 28 h. La mezcla es parcialmente evaporada bajo presión reducida. El residuo es diluido con HCl acuoso 2M, y es extraído con $CH_2Cl_2$ (6x). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre $MgSO_4$ , filtradas, y concentradas in vacuo para dar el producto crudo deseado.				

- 5 *Metil 2-(4-ciclobutoxifenil)acetato*. Se agrega bromociclobutano (500 mg, 3,70 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,25 g, 9,03 mmol) a una solución de metil 4-hidroxifenilacetato (500 mg, 3,01 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla se agita a 100°C por 4 h, y se permite que se enfríe a rt. Los solventes son parcialmente removidos bajo presión reducida, y el residuo es purificado con FC automatizada (silicagel, EtOAc / heptano) para dar el producto del título. LC-MS:  $t_R$  = 0,89 min, condiciones 3.
- 10 *Metil 2-(4-(viniloxi)fenil)acetato*. Se agita una mezcla de metil-4-hidroxifenilacetato (1,66 g, 10 mmol), vinil acetato (1,84 mL, 20,0 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)iridio(I) (133 mg, 0,20 mmol), y  $Na_2CO_3$  (636 mg, 6,00 mmol) en tolueno (10 mL) a 100°C por 2,5 h. Subsecuentemente, se agrega agua, y se extrae la mezcla con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre  $MgSO_4$ , y concentradas bajo presión reducida. La purificación con FC automatizada (Biotage, 50 g silicagel, EtOAc / heptano 1:9 → 4:6, 50 mL/min) da el compuesto del título. LC-MS:  $t_R$  = 0,83 min (condiciones 3).
- 15 *Metil 2-(4-ciclopropoxifenil)acetato*. A -5°C, se le agrega  $Et_2Zn$  (1,0 M en hexanos, 4,8 mL, 4,8 mmol) a una solución de metil 2-(4-(viniloxi)fenil)acetato (384 mg, 2,00 mmol) y  $CH_2ClI$  (0,525 mL, 7,20 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (15,2 mL). La mezcla se agita entre -5°C y 0°C por 4 h, y es inactivada con  $NH_4Cl$  acuoso saturado. Se extrae la mezcla con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre  $MgSO_4$ , y los solventes son removidos bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Biotage, 25 g silicagel, EtOAc / heptano 1:19 → 4:6, 25 mL/min) dio el compuesto del título. LC-MS:  $t_R$  = 0,84 min (condiciones 3).
- 20 *5-Bromo-N-ciclopropil-N-metilpiridin-2-amina*. Preparado de acuerdo conl *procedimiento general 9* a partir de 2,5-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmol), clorhidrato de N-ciclopropil metilamina (486 mg, 4,52 mmol), y DBU (1,35 mL, 9,03 mmol) en DMSO (30 mL). Las mismas cantidades de clorhidrato de N-ciclopropil metilamina, y DBU son agregadas nuevamente después de 24 h, y la reacción es completada luego de 7 días. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Büchi, EtOAc / heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85, 20 g silicagel, flujo 13 mL/min) genera el producto del título.
- 25 *5-Bromo-N-(ciclopropilmetil)-N-metilpiridin-2-amina*. Se agita una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,00 g, 8,44 mmol), clorhidrato de (ciclopropilmetil)metilamina (1,10, 9,03 mmol) y DBU (2,70 mL, 18,1 mmol) en DMSO (30 mL) a 80°C por 2 días. Se permite que la mezcla se enfríe a rt, y se remueven los solventes bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Büchi, 20 g silicagel, EtOAc / heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R$  = 0,59 min,  $MH^+$  = 240,96 (condiciones 3).
- 30 *(rac.)-1-Bromo-4-(1-metoxietil)benceno*. Se agrega NaH (55 % en aceite, 197 mg, alrededor de 4,51 mmol) a una solución de (rac.)-1-(4-bromofenil)etanol (605 mg, 3,01 mmol) en THF (10 mL) a 0°C. La mezcla se agita por 30 min a 0°C, y se agrega MeI (0,94 mL, 15 mmol). Se permite que la mezcla se entibie a rt, y se agita por 4 h. Se agrega un poco de agua, y se remueven los solventes bajo presión reducida. El residuo es diluido con  $CH_2Cl_2$ , y se seca sobre  $MgSO_4$ . La mezcla se filtra, y se remueven los solventes bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC automatizada (Büchi, EtOAc / heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92, 20 g silicagel, flujo 18 mL/min) genera el producto del título.
- 35 *5-Bromo-N,N-dietilpiridin-2-amina*. Se agita una mezcla de 2,5-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmol), dietilamina (0,469 mL, 4,52 mmol) y DBU (0,674 mL, 4,52 mmol) en DMSO (30 mL) a 80°C por 2 semanas, mientas se agrega dietilamina (0,469 mL, 4,52 mmol) y DBU (0,674 mL, 4,52 mmol) cada 2 días. Se permite que la mezcla se enfríe a rt, y se remueven los solventes bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Büchi, 20 g silicagel, EtOAc / heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 20:80) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R$  = 0,53 min,  $MH^+$  = 231,00 (condiciones 3).
- 40 *5-Bromo-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridina*. Se agita una mezcla de 2,5-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (1,33 g, 9,04 mmol) y DBU (2,70 mL, 18,1 mmol) en DMSO (30 mL) a 80°C por
- 45

72 h. Se permite que la mezcla se enfríe a rt, y se remueven los solventes bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Büchi, 20 g silicagel, EtOAc / heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,78$  min,  $MH^+ = 264,91$  (condiciones 3).

5 *5-Bromo-2-(pirrolidin-1-il)piridina*. Se agita una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,00 g, 8,44 mmol), pirrolidina (0,698 mL, 8,44 mmol) y DBU (1,35 mL, 9,03 mmol) en DMSO (30 mL) es agitada a 80°C por 4 días. Se permite que la mezcla se enfríe a rt, y los se remueven los solventes bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Büchi, 20 g silicagel, EtOAc / heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,48$  min,  $MH^+ = 229,01$  (condiciones 3).

10 *3-(4-Bromofenil)-3-metoxioxetano*. Se disuelve 3-(4-Bromofenil)oxetan-3-ol (WO2008156726, 150 mg, 0,65 mmol) en DMF (2,00 mL). La mezcla es enfriada a 0°C, y se le agrega NaH (29 mg, 0,72 mmol). La mezcla se agita por 1 h a 0°C, y se le agrega Mel (0,05 ml, 0,79 mmol). La mezcla se agita a rt por 3 días. Se le agrega agua. Se extrae la mezcla con éter. Los extractos orgánicos combinados son secados sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados, y los solventes removidos bajo presión reducida bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Combiflash, columna 24 g, velocidad de flujo 35 mL/min, EtOAc / heptano 0:100 → 10:90 → 30:70) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,80$  min,  $MH^+ = 205,30$  (condiciones 3).

15 *Oxetan-3-ilmetil 4-metilbencenosulfonato*. Se disuelve cloruro de p-Toluensulfonilo (370 mg, 1,94 mmol) en piridina (1,62 mL, 20 mmol). Se agrega 3-Oxetanmetanol (150 mg, 1,62 mmol). Se agita la solución a rt por 3 h. Se diluye la solución con EtOAc, y se lava con HCl acuoso 0,1M y con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica es secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y los solventes removidos bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 50:50) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,75$  min,  $MH^+ = 243,12$  (condiciones 3).

20 *3-((4-Bromophenoxi)metil)-3-oxetano*. Se agita una mezcla de oxetan-3-ilmetil 4-metilbencenosulfonato (300 mg, 1,24 mmol), 4-bromofenol (236 mg, 1,36 mmol), KI (88 mg, 0,43 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (342 mg, 2,48 mmol) en DMF (1,8 mL) a 130°C por 1,5 h. Se permite que la mezcla se enfríe hasta alcanzar rt, y se divide entre EtOAc y agua. La capa orgánica es lavada con agua (3x), secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes removidos bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC (Combiflash, 12 g silicagel, EtOAc/heptano 0:100 → 30:70) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,82$  min (condiciones 3).

25 *4-metilbencenosulfonato de (3,3-Difluorociclobutilo)metilo*. Se disolvió cloruro de p-toluensulfonilo (281 mg, 1,47 mmol) en piridina (1,23 mL). Se agregó (3,3-Difluorociclobutil)metanol (150 mg, 1,23 mmol). Se agitó la solución a rt durante la noche. Se diluyó la solución con EtOAc, y se lavó con HCl acuoso 0,1 M y con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica fue secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes removidos bajo presión reducida para generar el producto del título crudo. LC-MS:  $t_R = 0,90$  min (condiciones 3).

30 *1-Bromo-4-((3,3-difluorociclobutilo,)metoxi)benceno*. Se agita una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo (227 mg, 0,822 mmol), 4-bromofenol (156 mg, 0,904 mmol), KI (59 mg, 0,35 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227 mg, 1,64 mmol) en DMF (1,2 mL) a 130°C por 2,5 h. Se permite que la mezcla se enfríe a rt, y es dividida entre EtOAc y agua. La capa orgánica es lavada con agua (3x), secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes son removidos bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC (Combiflash, 12 g silicagel, EtOAc / heptano 0:100 → 30:70) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,97$  min (condiciones 3).

35 *4-metilbencenosulfonato de (3-Metiloxetan-3-il)metilo*. Se disolvió cloruro de p-toluensulfonilo (2,17 g, 11,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,5 mL) a rt. Se agregó piridina (1,53 mL, 19 mmol), seguido por 3-metil-3-oxetanmetanol (0,977 mL, 9,5 mmol). Se agitó la solución a rt por 4 h. Se diluyó la solución con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con HCL acuoso 0,1M y con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica es secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes son removidos bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 60:40) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,80$  min,  $MH^+ = 257,17$  (condiciones 3).

40 *3-((4-Bromofenoxi)metil)-3-metiloxetano*. Se agitó una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (3-metiloxetan-3-il)metilo (500 mg, 1,95 mmol), 4-bromofenol (371 mg, 2,15 mmol), KI (139 mg, 0,839 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (539 mg, 3,9 mmol) en DMF (2,8 mL) a 130°C por 1,5 h. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, y se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica es lavada con agua (3x), secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, y se removieron los solventes bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC (Combiflash, 12g cartridge, EtOAc / heptano 0:100 → 30:70) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,87$  min (condiciones 3).

45 *1-Bromo-4-(3,3-difluorociclobutoxi)benceno*. Se disolvió PPh<sub>3</sub> (267 mg, 1,02 mmol) en tolueno seco (2 mL) y se enfrió a 0°C. Gota a gota, se agregó dietil azodicarboxilato (0,165 mL, 1,02 mmol) y se agitó la solución amarillo claro a 0°C por 10 min. Se agregó una solución de 3,3-difluorociclobutanol (100 mg, 0,925 mmol) en tolueno (0,8 ml). Después de agitar por otros 10 minutos a rt, se agregó 4-bromofenol (160 mg, 0,925 mmol), y se agitó la solución a 100°C durante la noche. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, y se removieron los solventes bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Combiflash, 40g silicagel, EtOAc / heptano 0:100 → 5:95) genera el producto del título. LC-MS:  $t_R = 0,94$  min (condiciones 3).

- 5 *5-Bromo-3-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)piridina*. A una solución de 5-bromo-2,3-difluoropiridina (680 mg, 3,51 mmol) en DMSO (20 mL), se le agrega pirrolidina (0,307 mL, 3,68 mmol) y luego DBU (1,10 mL, 7,36 mmol). Se calienta la mezcla a 80°C y se agita a esta temperatura por un día. Se permite que la mezcla se enfríe hasta rt. Se diluyó la mezcla con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (200 mL) y EtOAc (200 mL). Las capas son separadas, y la capa acuosa es extraída con EtOAc (1x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada (2 x 200 mL), y salmuera (1 x 100 mL), son secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y los solventes son removidos bajo presión reducida para generar el producto del título crudo. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,85 min, MH<sup>+</sup> = 245,09 (condiciones 3).
- 10 *4-metilbencenosulfonato de (3-Fluorooxetan-3-il)metilo*. Se disolvió cloruro de p-toluensulfonilo (216 mg, 1,13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,95 mL). Se agregó piridina (0,152 mL, 1,89 mmol) y (3-fluorooxetan-3-il)metanol (WO 2011084402, 100 mg, 0,943 mmol). La solución es agitada a rt por 6 h. La solución es diluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y lavada con HCl 0,1M acuoso y con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica es secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes son removidos bajo presión reducida para generar el producto del título crudo. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,80 min, MH<sup>+</sup> = 261,13 (condiciones 3).
- 15 *3-((4-Bromofenoxi)metil)-3-fluorooxetano*. Se agitó una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (3-fluorooxetan-3-il)metilo (138 mg, 0,530 mmol), 4-bromofenol (101 mg, 0,583 mmol), KI (38 mg, 0,23 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (147 mg, 1,06 mmol) en DMF (0,75 mL) a 130°C por 1,5 h. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, y es dividida entre EtOAc y agua. La capa orgánica es lavada con agua (3x), secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes son removidos bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC (Combiflash, 12 g silicagel, EtOAc/ heptano 0:100 → 30:70) genera el producto del título. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,84 min (condiciones 3).
- 20 *4-metilbencenosulfonato de (3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metilo*. Se disolvió cloruro de p-toluensulfonilo (252 mg, 1,32 mmol) en piridina (1,1 mL). Se agregó (3,3-Difluoro-1-metilciclobutil)metanol (150 mg, 1,10 mmol). Se agitó la solución a rt durante la noche. Se diluyó la solución con EtOAc, y se lavó con HCl acuoso 0,1M y con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa orgánica es secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes son removidos bajo presión reducida para generar el producto del título crudo. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,93 min, MH<sup>+</sup> = 243,12 (condiciones 3).
- 25 *1-Bromo-4-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metoxi)benceno*. Se agitó una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metil (232 mg, 0,799 mmol), 4-bromofenol (152 mg, 0,879 mmol), KI (57 mg, 0,34 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (221 mg, 1,60 mmol) en DMF (1,2 mL) a 130°C por 2,5 h. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, y se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica es lavada con agua (3x), secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes son removidos bajo presión reducida. La purificación del crudo por medio de FC (Combiflash, 12 g silicagel, EtOAc / heptano 0:100 → 30:70) genera el producto del título. LC-MS: t<sub>R</sub> = 1,01 min (condiciones 3).
- 30 *2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de metilo*. A una solución helada de 4-hidroxi-3-metilfenilacetato de metilo (0,33 mL, 2 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,30 g, 4,00 mmol) en DMF (5,3 mL), se le agregó gota a gota 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonato (0,46 mL, 3,0 mmol). La mezcla se agita a rt por 3 días mientras se entibia hasta rt. La mezcla es dividida entre agua (10 mL) y EtOAc (10 mL). Las capas son separadas. La capa acuosa es extraída con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua (2 x 10 mL) y con salmuera (1x 10 mL), secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, y los solventes son removidos bajo presión reducida para generar el producto del título crudo. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,90 min (condiciones 3).
- 35 *Ácido 2-(3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético*. A una solución de 2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de metilo (710 mg, 2,59 mmol) en THF (8,2 mL) y MeOH (2 mL), se le agregó NaOH acuoso 1M (2,8 mL). Se agitó la solución a rt por 1 h. Se removieron los solventes bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y se lavó con EtOAc (1 x). La fase acuosa es acidificada con HCl acuoso 1M. Se extrae la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y los solventes son removidos bajo presión reducida para generar el producto del título crudo. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,80 min (condiciones 3).
- 40 *4-Bromometil-2,6-difluorobenzonitrilo*. Se disolvió 2,6-Difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (WO 2003101423, 2,97 g, 17,6 mmol) en THF (80 mL). Se agregó PPh<sub>3</sub> (5,07 g, 19,3 mmol) y se enfrió la mezcla a 0°C. Se agregó CBr<sub>4</sub> (7,28 g, 22,0 mmol) en porciones. La mezcla se agita por 20 h mientras se entibia hasta rt. La mezcla es filtrada, y el filtrado es dividido entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La capa orgánica es secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes son removidos bajo presión reducida. La purificación del residuo con FC automatizada (Büchi, 50 g silicagel, flujo 26 mL/min, EtOAc / heptano 1:99 → 3:97 → 8:92 → 15:85) genera el producto del título. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,85 min (condiciones 3).
- 45 *2,6-Difluoro-4-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo*. Preparado de acuerdo conl *procedimiento general 4* a partir de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,13 g, 15,4 mmol), 4-bromometil-2,6-difluorobenzonitrilo (716 mg, 3,09 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (349 mg, 3,09 mmol), y Bu<sub>4</sub>NBr (114 mg, 0,309 mmol) en acetona (7 mL). La reacción se completó después de 1 h. La purificación del crudo por medio de FC automatizada (Büchi, EtOAc / heptano 1:99 → 10:90 → 20:80 → 50:50 → 80:20, 24 g silicagel, flujo 35 mL/min) genera el producto del título. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,81 min, MH<sup>+</sup> = 242,22 (condiciones 3).
- 55 *4-((3-Amino-1H-pirazol-1-il)metil)-2,6-difluorobenzonitrilo*. Preparado de acuerdo conl *procedimiento general 5* a partir de Fe (polvo, 358 mg, 6,42 mmol), 2,6-difluoro-4-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo (565 mg, 2,14 mmol)



y NH<sub>4</sub>Cl (572 mg, 10,7 mmol) en una mezcla 2:1 de EtOH y agua (21 mL). La reacción es completada después de 45 min a 85°C. Esto produce el compuesto del título crudo. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,60 min, MH<sup>+</sup> = 276,16 (condiciones 3).

5 *Procedimiento general para la preparación de los derivados del ácido arilacético.* Se agitó una solución de bromoarilo/ bromoheteroarilo (1 eq.), cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5M en Et<sub>2</sub>O, 1,2 eq.), Pd<sub>2</sub>(da)<sub>3</sub> (0,05 eq.) y Q-Phos o X-Phos (0,1 eq.) en dioxano o THF (0,5M) entre rt y 90°C hasta que los materiales de partida fueron consumidos (0,33 - 48 h). Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, y se removieron los solventes bajo presión reducida. La purificación cromatográfica produjo el terc-butil arilacetato.

10 Se preparó una solución del terc-butil arilacetato en un ácido (HCl/dioxano, o HCOOH) opcionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C. Esta mezcla es agitada a 0°C, entibiando opcionalmente hasta rt, hasta el consumo de los materiales de partida. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida para dar el derivado de ácido arilacético deseado.

Si siguiendo este procedimiento, se prepararon los siguientes ejemplos:

Nombre del producto	LC-MS terc-butilo, arilacetato t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones	LC-MS producto final t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones	Acido usado para la hidrólisis del éster
ácido 2-(1-metil-1H-indazol-5-il)acético	0,88, 247,14, cond. 3	0,60, -, cond. 3	4M HCl / dioxano
Ácido 2-(1-metil-1H-indol-5-il)acético	0,94, 246,28, cond. 3	0,69, -, cond. 3	Ver condiciones más abajo
Ácido 2-(4-ciclobutoxifenil)acético	0,89, -, cond. 3 (metil éster, ver más arriba)	0,77, -, cond. 3	Ver condiciones más abajo
Ácido 2-(4-ciclopropoxifenil)acético	0,84, -, cond.3 (metil éster, ver más arriba)	0,71, -, cond. 3	Ver condiciones más abajo
Ácido 2-(6-(ciclopropil(metil)-amino)piridin-3-il)acético	-	-	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(6-((ciclopropilmetil)(metil)-amino)piridin-3-il)acético	-	-	HCl 4M / dioxano
Ácido (rac)-2-(4-(1-metoxietil)fenil)acético	0,93, -, cond. 3	0,65, -, cond. 3	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(4-(3-fluorooxetan-3-il)fenil)-acético	0,90, -, cond. 3	0,63, -, cond. 3	HCOOH
Ácido 2-(1H-indol-5-il)acético	0,89, 232,19, cond. 3	0,69, -, cond. 3	Ver condiciones más abajo
Ácido 2-(6-(dietilamino)piridin-3-il)acético	0,66, 265,17, cond. 3	-	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)acético	0,65, 299,17, cond. 3	0,42, 242,90, cond. 3	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)acético	0,63, 263,14, cond. 3	0,42, 207,22, cond. 3	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-5-il)acético	0,89, 290,01, cond. 3	0,63, 275,23, cond. 3	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(4-(3-metoxioxetan-3-il)fenil)-acético	0,87, -, cond. 3	0,59, -, cond. 3	HCOOH
Ácido 2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-5-il)acético	0,83, 276,28, cond. 3	-	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)acético	0,91, -, cond. 3	0,64, -, cond. 3	HCOOH
Ácido 2-(4-(oxetan-3-il)fenil)acético	-	-	HCOOH

(continuación)

Nombre del producto	LC-MS terc-butilo, arilacetato t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones	LC-MS producto final t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones	Acido usado para la hidrólisis del éster
Ácido 2-(1-etil-1H-indazol-5-il)acético	0,90, -, cond. 3	0,64, 205,21, cond. 3	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)acético	0,90, 261,23, cond. 3	0,63, 205,20, cond. 3	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)acético	0,87, 273,32, cond. 3	0,64, 217,13, cond. 1	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(1-butil-1H-indazol-5-il)acético	0,89, 289,26, cond. 3	0,82, 233,15, cond. 1	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(2-metil-1H-indol-5-il)acético	0,91, 246,19, cond. 3	-	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(3-butil-1H-indazol-5-il)acético	0,93, 289,26, cond. 3	-	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)acético	0,94, 275,30, cond. 3	-	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(1-propil-1H-indazol-5-il)acético	0,94, 275,14, cond. 3	-	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)acético	0,93, 287,18, cond. 3	-	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)acético	0,83, 248,28, cond. 3	-	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il)acético	-	-	HCl 4M / dioxano
Ácido 2-(4-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)acético	0,89, -, cond. 3	0,61, -, cond. 3	HCOOH
Ácido 2-(4-((3,3-difluorociclobutilo,) metoxi)fenil)acético	1,00, -, cond. 3	0,80, -, cond. 3	HCOOH
Ácido 2-(4-((3-metiloxetan-3-il)-metoxi)fenil)acético	0,93, -, cond. 3	0,68, -, cond. 3	HCOOH
Ácido 2-(4-(1-(trifluorometil) ciclopropil)fenil)acético	1,02, -, cond. 3	0,82, 244,21, cond. 3	HCOOH
Ácido 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)fenil)acético	0,98, -, cond. 3	0,77, -, cond. 3	HCOOH
Ácido 2-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)acético	0,94, 260,28, cond. 3	0,70, -, cond. 3	4M HCl / dioxano
Ácido 2-(5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il)acético	0,66, 281,22, cond. 3	0,44, 225,16, cond. 3	4M HCl / dioxano
Ácido 2-(1-metil-1H-indazol-6-il)acético	0,88, 247,14, cond. 3	0,60,, -, cond. 3	4M HCl / dioxano
Ácido 2-(4-((3-fluorooxetan-3-il)-metoxi)fenil)acético	0,91, -, cond. 3	0,65, -, cond. 3	HCOOH
Ácido 2-(4-((3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metoxi)fenil)acético	1,04, -, cond. 3	0,85, -, cond. 3	HCOOH

(continuación)

Nombre del producto	LC-MS terc-butilo, arilacetato t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones	LC-MS producto final t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones	Acido usado para la hidrólisis del éster
Ácido 2-(4-(1-cianociclopropil)-fenil)acético	0,92, 258,14, cond. 3	0,68, -, cond. 3	TFA
Ácido 2-(4-(pentafluoro- $\square$ 6-sulfanil)fenil)acético	0,89, -, cond. 3	0,66, 281,22, cond. 3	HCOOH
Ácido 2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil)acético	1,02, -, cond. 3	0,82, -, cond. 3	TFA
Ácido rac-2-(4-((1R*,2R*)-2-(trifluorometil) ciclopropil)fenil)acético	1,01, -, cond. 3	0,82, -, cond. 3	TFA

5 *Ácido 2-(1-Metil-1H-indol-5-il)acético.* Se calentó una mezcla de terc-butil 2-(1H-indol-5-il)acetato (53 mg, 0,22 mmol) y NaOH (11 mg, 0,26 mmol) en MeOH (4 mL) a 55°C y se agitó a esta temperatura por 2 h. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, y se removieron los solventes bajo presión reducida. Se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se agregó HCl acuoso 1M a 2-3. Las fases son separadas, y la capa orgánica es secada sobre MgSO<sub>4</sub>, y filtrada. Se remueven los solventes bajo presión reducida para producir el compuesto del título crudo. LC-MS: t<sub>R</sub> = 0,69 min (condiciones 3).

10 *Ácido 2-(4-Ciclobutoxifenil)acético.* Se agita una solución de metil-2-(4-ciclobutoxifenil)acetato (440 mg, 2,00 mmol) y 2,5M NaOH (3 mL) en MeOH (6 mL) es agitada a rt por 1 h. Se remueven los solventes parcialmente bajo presión reducida, y el residuo es cubierto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se agrega HCl acuoso 1M para alcanzar un pH = 3, y se separan las fases en un Separator®. La capa orgánica es secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada, y los solventes removidos bajo presión reducida para generar el producto del título crudo.

15 *Ácido 2-(4-Ciclopropoxifenil)acético.* Se agitó una solución de 2-(4-ciclopropoxifenil)acetato de metilo (364 mg, 1,76 mmol) y LiOH·H<sub>2</sub>O (111 mg, 2,65 mmol) en THF / MeOH / H<sub>2</sub>O (3:1:1) (10 ml) a 0°C por 3 h. Se acidifico la mezcla con HCl acuoso 1M a pH3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, y filtradas. Remover los solventes bajo presión reducida produce el compuesto del título crudo.

20 *Ácido 2-(1H-Indol-5-il)acético.* Se calentó una mezcla de terc-butil 2-(1H-indol-5-il)acetato (50 mg, 0,22 mmol) y NaOH (11 mg, 0,26 mmol) en MeOH (4 mL) a 55°C y se agitó a esta temperatura por 2 h. Se permitió que la mezcla se enfriara a rt, y se removieron los solventes bajo presión reducida. El residuo es diluido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se agregó HCl acuoso 1M hasta pH 2-3. Las fases son separadas, y la capa orgánica es secada sobre MgSO<sub>4</sub>, y filtrada. Se remueven los solventes bajo presión reducida para producir el compuesto del título crudo.

25 *Procedimiento general para un acoplamiento de amida.* A menos que se indique lo contrario, se agita una mezcla del ácido carboxílico (1 eq.) deseado, la amina (1 eq) deseada, N-metilmorfolina o DIPEA (5 eq.) y HATU o HBTU (1 eq.) en DMF (0,1 – 0,2 M) hasta que la reacción esté completa (1 h - durante la noche). Se remueven los solventes bajo presión reducida. Opcionalmente se realiza un trabajo acuoso (básico y/ o ácido). El residuo es purificado con FC automatizada, o con HPLC, para dar el producto deseado. De forma alternativa, el producto puede ser aislado por medio de cristalización.

Siguiendo este procedimiento, se prepararon los siguientes ejemplos:

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
1	N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,95, 353,26, cond. 3
2	2-(4-Dimetilamino-fenil)-N-[2-(4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,57, 354,23, cond. 2
5	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,96, 371,28, cond. 3
6	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,85, 383,29, cond. 3

30

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
7	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,90, 382,29, cond. 3
8	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1H-indol-6-il)-acetamida	0,86, 368,29, cond. 3
9	2-(4-Ciclobutoxi-fenil)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,94, 399,31, cond. 3
10	2-(4-Ciclopropoxi-fenil)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,92, 385,19, cond. 3
11	2-[6-(Ciclopropil(metil)amino)-piridin-3-il]-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,67, 399,32, cond. 3
12	2-[6-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,70, 413,32, cond. 3
13	rac-N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida	0,88, 387,32, cond. 3
14	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,86, 403,03, cond. 3
15	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1H-indol-5-il)-acetamida	0,85, 368,25, cond. 3
16	2-(6-Dietilamino-piridin-3-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,69, 401,21, cond. 3
17	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,69, 435,25, cond. 3
18	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,67, 399,33, cond. 3
19	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida	0,85, 426,31, cond. 3
20	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,84, 415,31, cond. 3
21	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida	0,80, 453,22 <sup>(1)</sup> , cond. 3
22	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,87, 399,13, cond. 3
23	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-oxetan-3-il-fenil)-acetamida	0,84, 385,06, cond. 3
24	2-(4-Isopropil-fenil)-N-[2-(4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,97, 349,37, cond. 3
25	2-(4-Isopropil-fenil)-N-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,94, 365,35, cond. 3
26	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,93, 360,34, cond. 3
27	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,33, 397,08, cond. 1
28	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,29, 397,08, cond. 1

ES 2 693 052 T3

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
29	2-(3-Ciclopropil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,29, 409,12, cond. 1
30	2-(1-Butil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,53, 425,13, cond. 1
31	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(2-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	1,39, 382,09, cond. 1
32	2-(3-Butil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,42, 425,05, cond. 1
33	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,42, 411,05, cond. 1
34	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-propil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,42, 411,13, cond. 1
35	2-(3-Ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,41, 422,99, cond. 1
38	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]-piridin-5-il)-acetamida	1,14, 384,04, cond. 1
39	N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(3-trifluorometil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,88, 437,13, cond. 3
40	N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,91, 390,25, cond. 3
41	2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,70, 443,24, cond. 3
42	N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,88, 407,32, cond. 3
43	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,99, 393,32, cond. 3
44	N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,97, 379,31, cond. 3
45	N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,68, 407,03, cond. 3
46	N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,86, 391,27, cond. 3
47	2-(6-Dietilamino-piridin-3-il)-N-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,64, 425,27, cond. 3
48	2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,64, 459,23, cond. 3
49	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,94, 409,29, cond. 3
50	N-[2-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,92, 395,30, cond. 3
51	N-[2-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,62, 423,39, cond. 3
52	N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,88, 364,25, cond. 3
53	N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,85, 381,29, cond. 3

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
54	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,97, 367,31, cond. 3
55	N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,65, 381,28, cond. 3
56	N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,83, 365,29, cond. 3
57	N-[2-(4-Metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,88, 376,27, cond. 3
58	2-(6-Dietilamino-piridin-3-il)-N-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,67, 395,25, cond. 3
59	2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,67, 429,25, cond. 3
60	N-[2-(4-Metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,84, 393,29, cond. 3
61	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,97, 379,31, cond. 3
62	N-[2-(4-Metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,65, 393,32, cond. 3
63	N-[2-(4-Metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,82, 377,28, cond. 3
64	N-[2-(4-Metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,90, 360,04, cond. 3
65	2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,69, 413,03, cond. 3
66	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,99, 363,08, cond. 3
67	N-[2-(4-Metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,87, 377,02, cond. 3
68	N-[2-(4-Metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,68, 377,04, cond. 3
69	N-[2-(4-Metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,85, 361,02, cond. 3
70	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,87, 388,99, cond. 3
71	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,67, 441,96, cond. 3
72	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,84, 405,99, cond. 3
73	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,95, 392,03, cond. 3
74	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,93, 378,03, cond. 3
75	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,65, 406,01, cond. 3

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
76	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,82, 389,98, cond. 3
77	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,90, 411,99, cond. 3
78	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,87, 428,99, cond. 3
79	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,98, 415,04, cond. 3
80	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,96, 400,99, cond. 3
81	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,68, 429,01, cond. 3
82	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,85, 413,00, cond. 3
83	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciclopropilmetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,01, 419,05, cond. 3
84	N-[2-(4-Ciclopropilmetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,93, 416,94, cond. 3
85	N-[2-(4-Ciclopropilmetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,89, 417,00, cond. 3
86	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-[4-(2-metoxi-etoxi)-bencil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,95, 423,06, cond. 3
87	N-[2-[4-(2-Metoxi-etoxi)-bencil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,86, 420,02, cond. 3
88	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-difluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,98, 415,03, cond. 3
89	N-[2-(4-Difluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,90, 412,02, cond. 3
90	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,01, 432,96, cond. 3
91	2-(1-Metil-1H-indol-5-il)-N-[2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,94, 429,94, cond. 3
92	2-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,90, 430,97, cond. 3
93	2-[4-(3-Metil-oxetan-3-il)-fenil]-N-[2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,92, 446,95, cond. 3
94	2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,67, 417,20, cond. 3
95	2-(6-Dietilamino-piridin-3-il)-N-[2-(4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,67, 383,20, cond. 3
96	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,55, 374,03, cond. 1

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
97	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	1,21, 423,97, cond. 1
98	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	1,18, 388,05, cond. 1
99	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	1,26, 371,04, cond. 1
100	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida	1,37, 385,05, cond. 1
101	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	1,07, 372,04, cond. 1
102	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,11, 386,04, cond. 1
103	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,15, 386,03, cond. 1
104	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-propil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,24, 400,11, cond. 1
105	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida	0,91, 403,12, cond. 3
106	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida	0,89, 385,11, cond. 3
108	N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,24, 427,13, cond. 1
109	N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	1,20, 395,09, cond. 1
110	N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,21, 427,15, cond. 1
111	2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,55, 461,13, cond. 1
112	N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,33, 441,16, cond. 1
113	N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,61, 449,09, cond. 1
114	2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,51, 447,13, cond. 1
115	2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,32, 447,13, cond. 1
116	N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,30, 415,08, cond. 1
117	2-(1-Etil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,27, 409,12, cond. 1
118	2-(1,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,47, 408,12, cond. 1



(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
119	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,66, 397,14, cond. 1
120	N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,22, 427,12, cond. 1
121	N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	1,19, 395,12, cond. 1
122	N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,20, 427,14, cond. 1
123	N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,32, 441,10, cond. 1
124	N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,60, 449,11, cond. 1
125	2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,50, 447,15, cond. 1
126	2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,31, 447,15, cond. 1
127	N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,27, 415,11, cond. 1
128	2-(1-Etil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,25, 409,11, cond. 1
129	2-(1,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,47, 408,12, cond. 1
130	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,65, 397,16, cond. 1
131	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,19, 421,88, cond. 1
132	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	1,16, 389,70, cond. 1
133	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,17, 439,0 <sup>(2)</sup> , cond. 1
134	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,52, 473,1 <sup>(2)</sup> , cond. 1
135	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,29, 453,13 <sup>(2)</sup> , cond. 1
136	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,57, 461,1 <sup>(2)</sup> , cond. 1
137	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida	1,47, 461,4 <sup>(2)</sup> , cond. 1
138	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,24, 427,1 <sup>(2)</sup> , cond. 1
139	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,23, 404,09, cond. 1

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
140	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida	1,44, 403,10, cond. 1
141	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,29, 445,13, cond. 1
142	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	1,26, 413,11, cond. 1
143	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,28, 445,12, cond. 1
144	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,40, 459,13, cond. 1
145	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,66, 467,09, cond. 1
146	2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-N-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,56, 465,08, cond. 1
147	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	1,38, 465,11, cond. 1
148	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,35, 433,12, cond. 1
149	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,33, 427,12, cond. 1
150	N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida	1,54, 426,10, cond. 1
151	N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,18, 395,10, cond. 1
152	N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,17, 395,12, cond. 1
153	N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	1,59, 383,08, cond. 1
154	N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	1,58, 383,12, cond. 1
155	N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	1,29, 411,13, cond. 1
156	N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	1,28, 411,14, cond. 1
157	2-[4-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-N-[2-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,87, 403,16, cond. 3
158	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	0,96, 422,20, cond. 3
159	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida	0,90, 404,11, cond. 3
160	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3-metoxi-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,62, 422,15, cond. 3

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
161	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,68, 424,18, cond. 3
162	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,65, 388,12, cond. 1
163	N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	1,20, 386,06, cond. 1
164	N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,20, 386,10, cond. 1
165	N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	1,58, 373,82, cond. 1
166	N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida	1,51, 437,80, cond. 1
167	N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	1,22, 437,82, cond. 1
168	N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,27, 400,15, cond. 1
169	N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,23, 400,12, cond. 1
170	N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,89, 402,17, cond. 1
171	N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida	1,47, 399,15, cond. 1
172	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,63, 409,15 <sup>(2)</sup> , cond. 1
173	N-[2-(3-Ciano-4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,16, 389,77, cond. 1
174	N-[2-(3-Ciano-4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	1,57, 378,03, cond. 1
175	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,28, 440,08, cond. 1
176	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,63, 487,1 <sup>(2)</sup> , cond. 1
177	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,20, 404,08, cond. 1
178	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,72, 433,15, cond. 1
179	N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,29, 431,06, cond. 1
180	N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	1,67, 419,13, cond. 1
181	N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,69, 484,93, cond. 1

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
182	N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	1,35, 483,09, cond. 1
183	N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	1,01, 447,19, cond. 1
184	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,86, 451,13, cond. 1
185	N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	1,45, 449,10, cond. 1
186	N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,43, 449,10, cond. 1
187	N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	1,80, 437,13, cond. 1
188	N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,80, 502,98, cond. 1
189	2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,50, 501,02, cond. 1
190	2-(1-Etil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,62, 463,14, cond. 1
191	2-(1,3-Dimetil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,47, 463,10, cond. 1
192	N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	1,13, 465,13, cond. 1
193	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,26, 435,2 <sup>(2)</sup> , cond. 1
194	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,22, 421,88, cond. 1
195	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,55, 426,04, cond. 1
196	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida	1,44, 424,26, cond. 1
197	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,59, 452,23, cond. 1
198	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,21, 392,15, cond. 1
199	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,93, 448,07, cond. 3
200	N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,03, 436,3, cond. 5
201	N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,02, 406,3, cond. 5
202	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,23, 404,3, cond. 5

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
203	N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,19, 456,3, cond. 5
204	N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,96, 386,3, cond. 5
205	N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	1,18, 390,3, cond. 5
206	N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,98, 418,3, cond. 5
207	N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,71, 454,3, cond. 5
208	N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,92, 402,3, cond. 5
209	N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida	1,16, 438,3, cond. 5
210	N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,05, 427,3, cond. 5
211	N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,76, 438,3, cond. 5
212	N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,03, 413,3, cond. 5
213	N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,61, 402,3, cond. 5
214	N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,98, 422,3, cond. 5
215	N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	0,97, 386,3, cond. 5
216	N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	1,23, 374,3, cond. 5
217	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,60, 388,0, cond. 1
218	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3,4-difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,32, 415,3, cond. 5
219	N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,82, 465,3, cond. 5
220	N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,30, 427,2, cond. 1
221	N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,65, 429,3, cond. 5
222	N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	1,28, 401,3, cond. 5
223	N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida	1,12, 454,3, cond. 5

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
224	N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,07, 433,3, cond. 5
225	N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	1,03, 413,3, cond. 5
226	N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,56, 440,1, cond. 1
227	N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,27, 467,3, cond. 5
228	N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,04, 445,3, cond. 3
229	N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,08, 463,3, cond. 5
230	2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-N-[2-(3,4-difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,20, 465,3, cond. 5
231	2-[4-(1-Ciano-ciclopropil)-fenil]-N-[2-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,03, 401,3, cond. 5
232	N-(2-(4-ciano-3-fluorobencil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(4-(pentafluoro- $\square$ 6-sulfanil)fenil)acetamida	1,19, 462,2, cond. 5
233	N-[2-(4-Ciano-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,56, 473,1 <sup>(2)</sup> , cond. 1
234	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,90, 372,3, cond. 5
235	N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,01, 406,3, cond. 5
236	N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,58, 418,3, cond. 5
237	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	1,07, 404,0, cond. 1
238	N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	1,15, 438,3, cond. 5
239	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,29, 404,3, cond. 5
240	N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida	1,20, 426,3, cond. 5
241	N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,55, 457,2 <sup>(2)</sup> , cond. 1
242	N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	1,08, 431,3, cond. 5
243	N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida	1,02, 386,3, cond. 5
244	2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida	1,15, 375,3, cond. 5

(continuación)

Ejemplo N°	Nombre del producto	LC-MS t <sub>R</sub> (min.), MH <sup>+</sup> , condiciones
245	N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,11, 427,3, cond. 5
246	N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida	1,03, 425,3, cond. 5
247	N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,70, 407,3, cond. 5
249	N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-fenil]-acetamida	1,22, 446,3, cond. 5
250	rac-N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-((1S*,2S*)-2-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,21, 444,3, cond. 5
<sup>(1)</sup> CH <sub>3</sub> CN-aducto; <sup>(2)</sup> NH <sub>3</sub> -aducto		

#### Procedimientos *In vitro*– Mediciones del flujo de los canales de calcio por medio de ensayos FLIPR.

- Las células HEK293 recombinantemente expresan ya sea la subunidad alfa-1G del canal de calcio tipo T dependiente de voltaje (Cav3.2) o la subunidad alfa-1c del canal de calcio tipo K dependiente de voltaje (Cav1.2) son estudiadas para evaluar el flujo de calcio usando colorante indicador de calcio Fluo-4-AM (Molecular Devices) y tecnología FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices) (Xie X, Van Deusen AL, Vitko I, Babu DA, Davies LA, Huynh N, Cheng H, Yang N, Barrett PQ, Perez-Reyes E. Validation of high throughput screening assays against three subtypes of Ca(v)3 T-type channels using molecular and pharmacologic approaches. *Assay and Drug Development Technologies* 2007, 5(2), 191-203). Las células HEK293 recombinantemente expresan Cav3.2 se mantienen en medio de cultivo DMEM (Life Technologies) suplementado con Suero de Bovino Fetal al 10 % (FBS), 100 U/ml de penicilina (Life Technologies), 100 µg/ml de estreptomycin (Life Technologies) y 1 mg/ml G418 (Life Technologies). Las células HEK293 recombinantemente expresando Cav1.2 se mantienen en medio de cultivo DMEM (Life technologies) suplementado con FBS al 10 %, 0,1 mg/ml G418 (Life Technologies), 0,1 mg/ml de higromicina (Life Technologies) y 40 µg/ml de zeocina (Life Technologies).
- Las células son lavadas una vez con PBS, luego disociadas en 0,25 % de tripsina /EDTA (Life Technologies) y sembrada en placas negras de fondo transparente de 384 pocillos recubiertos con poli-D-lisina (BD Biosciences) a una densidad de 30.000 células/pocillo. Las placas sembradas son incubadas durante la noche at 37°C.
- Inmediatamente antes de realizar el ensayo, se remueve el medio y se tratan las células por 1 hora a 37°C con tampón de carga conteniendo HBSS 1X (137 mM de NaCl; 5,4 mM de KCl; 0,25 mM de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>; 1,3 mM de CaCl<sub>2</sub>; 0,4 mM de MgSO<sub>4</sub>; 0,5 mM de MgCl<sub>2</sub>; 0,4 mM de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,4), 0,375 g/l de NaHCO<sub>3</sub>, 20 mM de Hepes, suplementado con 3 µM de Fluo-4-AM y 0,15 % Pluronic (Life Technologies). Las células son luego lavadas tres veces con tampón de ensayo (HBSS 1X; 0,375 g/l de NaHCO<sub>3</sub>; 20 mM de Hepes; 1 % de FBS; pH 7,4) y se dejó reposar en 50 µl de tampón de lavado por 30 minutos.
- Se preparan soluciones stock de los compuestos de prueba a una concentración de 10 mM en DMSO. Para el ensayo Cav3.2, se preparan soluciones seriales de los compuestos en tampón TEAC (100 mM de cloruro de tetraetilamonio; 20 mM de Hepes; 2,5 mM de CaCl<sub>2</sub>; 5 mM de KCl; 1 mM MgCl<sub>2</sub>; 1 % FBS; pH 7,2), para el ensayo de Cav1.2 se preparan diluciones seriada en un tampón de ensayo. Los compuestos de prueba son agregados a las células para dar un rango de dilución de 3 veces a partir de 10 µM a 0,05 nM. Los compuestos son incubados con las células por 3 minutos y se estimula la entrada de Ca<sup>2+</sup> al agregar ya sea CaCl<sub>2</sub> a una concentración final de 10 mM (ensayo de Cav3.2) o al agregar KCl a una concentración final de 20 mM (ensayo de Cav1.2). El aumento de la cinética de fluorescencia es registrada para cada pocillo y se usa el área bajo el trazo de fluorescencia para cada concentración de compuesto para generar las curvas de inhibición usando análisis de curva de concentración respuesta sigmoidal de regresión no lineal con un programa local. Los valores de CI<sub>50</sub>son calculados y representan la concentración del compuesto requerida para inhibir el 50 % de la señal obtenida en presencia del vehículo en vez del compuesto de prueba. De forma análoga, las actividades antagonísticas (valores IC<sub>50</sub>) de todos los compuestos ejemplificados han sido medidas para el canal Cav3.1- el Cav3.3. Las actividades antagonísticas (valores IC<sub>50</sub>) de todos los compuestos ejemplificados están en el rango de 1,7 a 970 nM con respecto a Cav3.1; y en el rango de 1,1 a 620 nM con respecto a Cav3.3.

En la siguiente tabla, se preparan los valores de CI<sub>50</sub> generados para el canal Cav3.2.

ES 2 693 052 T3

<b>Ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub>(nM)</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub>(nM)</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub>(nM)</b>
<b>1</b>	21	<b>88</b>	56	<b>170</b>	50
<b>2</b>	17	<b>89</b>	20	<b>171</b>	22
<b>5</b>	30	<b>90</b>	200	<b>172</b>	33
<b>6</b>	9,5	<b>91</b>	7,4	<b>173</b>	150
<b>7</b>	6,4	<b>92</b>	9,9	<b>174</b>	28
<b>8</b>	37	<b>93</b>	15	<b>175</b>	100
<b>9</b>	22	<b>94</b>	10	<b>176</b>	64
<b>10</b>	23	<b>95</b>	46	<b>177</b>	33
<b>11</b>	32	<b>96</b>	44	<b>178</b>	49
<b>12</b>	31	<b>97</b>	36	<b>179</b>	22
<b>13</b>	27	<b>98</b>	83	<b>180</b>	43
<b>14</b>	17	<b>99</b>	19	<b>181</b>	86
<b>15</b>	40	<b>100</b>	22	<b>182</b>	13
<b>16</b>	15	<b>101</b>	480	<b>183</b>	26
<b>17</b>	7,3	<b>102</b>	160	<b>184</b>	83
<b>18</b>	15	<b>103</b>	74	<b>185</b>	17
<b>19</b>	9,7	<b>104</b>	70	<b>186</b>	8,8
<b>20</b>	89	<b>105</b>	20	<b>187</b>	65
<b>21</b>	180	<b>106</b>	36	<b>188</b>	96
<b>22</b>	15	<b>108</b>	300	<b>189</b>	17
<b>23</b>	46	<b>109</b>	190	<b>190</b>	14
<b>24</b>	37	<b>110</b>	140	<b>191</b>	11
<b>25</b>	33	<b>111</b>	57	<b>192</b>	23
<b>26</b>	19	<b>112</b>	190	<b>193</b>	110
<b>27</b>	9,8	<b>113</b>	230	<b>194</b>	340
<b>28</b>	22	<b>114</b>	73	<b>195</b>	63
<b>29</b>	120	<b>115</b>	45	<b>196</b>	41
<b>30</b>	17	<b>116</b>	140	<b>197</b>	52
<b>31</b>	11	<b>117</b>	80	<b>198</b>	130
<b>32</b>	74	<b>118</b>	63	<b>199</b>	17
<b>33</b>	24	<b>119</b>	62	<b>200</b>	410
<b>34</b>	18	<b>120</b>	550	<b>201</b>	310
<b>35</b>	29	<b>121</b>	290	<b>202</b>	320



ES 2 693 052 T3

(continuación)

<b>Ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub>(nM)</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub>(nM)</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub>(nM)</b>
<b>38</b>	580	<b>122</b>	360	<b>203</b>	220
<b>39</b>	280	<b>123</b>	870	<b>204</b>	280
<b>40</b>	35	<b>124</b>	250	<b>205</b>	160
<b>41</b>	18	<b>125</b>	180	<b>206</b>	900
<b>42</b>	31	<b>126</b>	47	<b>207</b>	130
<b>43</b>	45	<b>127</b>	110	<b>208</b>	600
<b>44</b>	40	<b>128</b>	150	<b>209</b>	180
<b>45</b>	32	<b>129</b>	48	<b>210</b>	260
<b>46</b>	63	<b>130</b>	62	<b>211</b>	82
<b>47</b>	560	<b>131</b>	210	<b>212</b>	230
<b>48</b>	530	<b>132</b>	180	<b>213</b>	120
<b>49</b>	170	<b>133</b>	130	<b>214</b>	250
<b>50</b>	160	<b>134</b>	110	<b>215</b>	650
<b>51</b>	600	<b>135</b>	120	<b>216</b>	74
<b>52</b>	12	<b>136</b>	79	<b>217</b>	160
<b>53</b>	35	<b>137</b>	37	<b>218</b>	590
<b>54</b>	26	<b>138</b>	78	<b>219</b>	120
<b>55</b>	50	<b>139</b>	69	<b>220</b>	190
<b>56</b>	38	<b>140</b>	14	<b>221</b>	160
<b>57</b>	38	<b>141</b>	86	<b>222</b>	300
<b>58</b>	160	<b>142</b>	88	<b>223</b>	120
<b>59</b>	60	<b>143</b>	76	<b>224</b>	190
<b>60</b>	120	<b>144</b>	56	<b>225</b>	560
<b>61</b>	44	<b>145</b>	120	<b>226</b>	250
<b>62</b>	120	<b>146</b>	810	<b>227</b>	770
<b>63</b>	160	<b>147</b>	13	<b>228</b>	300
<b>64</b>	30	<b>148</b>	35	<b>229</b>	130
<b>65</b>	23	<b>149</b>	29	<b>230</b>	350
<b>66</b>	70	<b>150</b>	16	<b>231</b>	36
<b>67</b>	66	<b>151</b>	73	<b>232</b>	110
<b>68</b>	45	<b>152</b>	91	<b>233</b>	110

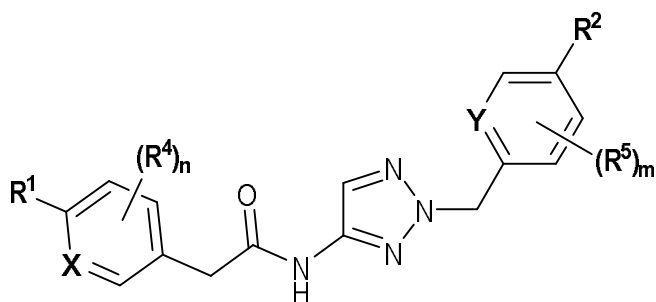
ES 2 693 052 T3

(continuación)

<b>Ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub>(nM)</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub>(nM)</b>	<b>Ejemplo</b>	<b>Cl<sub>50</sub>(nM)</b>
<b>69</b>	20	<b>153</b>	70	<b>234</b>	76
<b>70</b>	18	<b>154</b>	44	<b>235</b>	92
<b>71</b>	75	<b>155</b>	140	<b>236</b>	160
<b>72</b>	74	<b>156</b>	70	<b>237</b>	200
<b>73</b>	37	<b>157</b>	31	<b>238</b>	24
<b>74</b>	45	<b>158</b>	240	<b>239</b>	210
<b>75</b>	87	<b>159</b>	61	<b>240</b>	180
<b>76</b>	120	<b>161</b>	25	<b>241</b>	110
<b>77</b>	13	<b>162</b>	36	<b>242</b>	54
<b>78</b>	49	<b>163</b>	330	<b>243</b>	110
<b>79</b>	46	<b>164</b>	110	<b>244</b>	34
<b>80</b>	29	<b>165</b>	18	<b>245</b>	190
<b>81</b>	28	<b>166</b>	33	<b>246</b>	680
<b>82</b>	23	<b>167</b>	22	<b>247</b>	690
<b>86</b>	130	<b>168</b>	40	<b>249</b>	91
<b>87</b>	460	<b>169</b>	96	<b>250</b>	29

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que

**X** representa un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo;

- **R<sup>1</sup>** representa

➤ alquilo(C<sub>2-6</sub>);

- 10
- alquilo(C<sub>2-4</sub>) mono-sustituido con ciano, o alcoxi(C<sub>1-3</sub>);
  - fluoroalquilo(C<sub>1-4</sub>);
  - fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>);
  - pentafluoro-sulfanilo;
  - cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-L<sup>1</sup>- en el que

- 15
- dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) no está sustituido; o está mono-sustituido con flúor, alquilo(C<sub>1-3</sub>), alcoxi(C<sub>1-3</sub>), hidroxilo, ciano, o fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>); o está di-sustituido con flúor, o tri-sustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo (C<sub>1-3</sub>); y
  - el enlazador **L<sup>1</sup>** representa un enlace directo, alquilen(C<sub>1-2</sub>), oxígeno, o alquilen(C<sub>1-2</sub>)-oxi;

20

➤ heteroarilo de 5 o 6 miembros, independientemente y de manera opcional mono-sustituido con alquilo (C<sub>1-3</sub>);

➤ -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en el que

- 25
- **R<sup>11</sup>** y **R<sup>12</sup>** representan independientemente hidrógeno, alquilo(C<sub>1-3</sub>), fluoroalquilo(C<sub>2-3</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) mono- o di-sustituido con flúor, cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-alquilo(C<sub>1-3</sub>), alcoxi(C<sub>1-3</sub>)-alquilo(C<sub>2-3</sub>);
  - o **R<sup>11</sup>** y **R<sup>12</sup>**, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros el cual está opcionalmente mono- o di-sustituido con flúor; un grupo 2-oxo-pirrolidinilo; o un grupo morfolinilo;

30

y (**R<sup>4</sup>**)<sub>n</sub> representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionado independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>), alcoxi(C<sub>1-4</sub>), fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>), fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>), halógeno, y ciano;

• o **R<sup>1</sup>** junto con (**R<sup>4</sup>**)<sub>n</sub> forma un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que está fusionado al anillo fenilo/piridina; donde dicho anillo de 5 o 6 miembros contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno; donde dicho anillo no aromático de 5 o 6 miembros independientemente está opcionalmente y de manera adicional mono-sustituido con oxo; o di-, tri-, o tetra-sustituido con uno de los sustituyentes es oxo y el resto son alquilo(C<sub>1-3</sub>);

35

• o **R<sup>1</sup>** junto con (**R<sup>4</sup>**)<sub>n</sub> forma un anillo aromático de 5 o 6 miembros que está fusionado al anillo fenilo/piridina; donde dicho anillo de 5 o 6 miembros contiene opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno, donde dicho anillo aromático fusionado de 5 o 6 miembros independientemente está opcionalmente y de forma adicional mono- o di-sustituido donde los sustituyentes son seleccionados independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), fluoroalquilo(C<sub>1</sub>), o ciano;

40

**Y** representa un átomo de carbono de anillo o un átomo de nitrógeno de anillo; y

**R<sup>2</sup>** representa alquilo(C<sub>1-4</sub>); cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>); alcoxi(C<sub>1-4</sub>); cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-oxi; fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>); alcoxi(C<sub>1-3</sub>)-alcoxi(C<sub>2-3</sub>); halógeno; ciano; o -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, donde **R<sup>21</sup>** y **R<sup>22</sup>** representan independientemente hidrógeno, o alquilo(C<sub>1-3</sub>), o **R<sup>21</sup>** y **R<sup>22</sup>**, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros opcionalmente mono- o di-sustituido con flúor, o un grupo morfolinilo;

45 y

(R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionado independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>); cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>); alcoxi(C<sub>1-4</sub>); halógeno; ciano; fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>); y fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>); o una sal de tal compuesto.

5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X representa un átomo de carbono de anillo; o una sal de tal compuesto.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que

• R<sup>1</sup> representa

- alquilo(C<sub>2-6</sub>);
- alquil(C<sub>2-4</sub>) mono-sustituido con ciano, o alcoxi(C<sub>1-3</sub>);

10 ➤ fluoroalquilo(C<sub>1-4</sub>);

- fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>);
- pentafluoro-sulfanilo;
- cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>)-L<sup>1</sup>- en el que

15     ▪ dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; donde dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) no está sustituido, o está mono-sustituido con flúor, alquilo(C<sub>1-3</sub>), alcoxi(C<sub>1-3</sub>), hidroxilo, ciano, o fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>), o di-sustituido con flúor, o tri-sustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo(C<sub>1-3</sub>); y

   ▪ el enlazador L<sup>1</sup> representa un enlace directo, alquilen(C<sub>1-2</sub>), oxígeno, o alquilen(C<sub>1-2</sub>)-oxi;

- -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, en el que

20     ▪ R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo(C<sub>1-3</sub>), fluoroalquilo(C<sub>2-3</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) mono- o di-sustituido con flúor, cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-alquilo(C<sub>1-3</sub>);

   ▪ o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un azetidino o un anillo pirrolidinil, ambos independientemente y de manera opcional mono- o di-sustituido con flúor;

25 y (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente opcional seleccionado de alquilo(C<sub>1-4</sub>), alcoxi(C<sub>1-4</sub>), fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>), fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>), halógeno, y ciano;

30     • o R<sup>1</sup> junto con (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> forma un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema de anillo bicíclico; donde dicho sistema de anillo bicíclico es seleccionado de 2,3-dihidro-benzooxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, y 2,3-dihidro-benzofuranilo; donde dicha parte de anillo no aromática de 5 o 6 miembros de dicho sistema de anillo bicíclico independientemente está opcionalmente y de forma adicional mono-sustituido con oxo; o di-, tri-, o tetra-sustituido donde un sustituyente es oxo y el resto son alquilo(C<sub>1-3</sub>);

35     • o R<sup>1</sup> junto con (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> forma un anillo aromático de 5 o 6 miembros el cual está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema de anillo bicíclico aromático seleccionado de pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, y quinolinilo; donde dicha parte del anillo aromático fusionado de 5 o 6 miembros de dicho sistema de anillos bicíclico aromático independientemente está opcionalmente de manera adicional mono- o di-sustituido donde los sustituyentes son seleccionados independientemente de alquilo(C<sub>1-3</sub>), cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), fluoroalquilo(C<sub>1</sub>), o ciano; o una sal de tal compuesto.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que

40     • R<sup>1</sup> representa

- alquilo(C<sub>2-6</sub>);
- fluoroalquilo(C<sub>1-4</sub>);
- fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>);
- cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) en el que

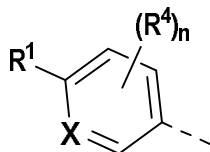
45     ▪ dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; donde dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) está mono-sustituido con flúor o fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>), o di-sustituido con flúor; o

- cicloalquil(C<sub>3-6</sub>)-oxi- en el que

   ▪ dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno de anillo; donde dicho cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>) no está sustituido, o está di-sustituido con flúor;

50 y (R<sup>4</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente opcional seleccionado de alquilo(C<sub>1-4</sub>), o halógeno; o una sal de tal compuesto.

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el fragmento



representa 4-isopropil-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-*terc.*-butil-fenilo, 4-(1-metoxi-etil)-fenilo, 4-(ciclopropil-oxi)-fenilo, 4-(oxetan-3-il)-fenilo, 4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenilo, 4-(ciclobutil-oxi)-fenilo, 4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenilo, 4-(1-ciano-ciclopropil)-fenilo, 4-(1-ciano-1-metil-etil)-fenilo, 4-(pentafluoro-sulfanil)-fenilo, 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenilo, 4-(oxetan-3-il-metoxi)-fenilo, 4-(2-trifluorometil-ciclopropil)-fenilo, 4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenilo, 4-((3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi)-fenilo, 4-((3-metil-oxetan-3-il)-metoxi)-fenilo, 4-(3,3-difluoro-ciclobutil-oxi)-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-fenilo, 4-((3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi)-fenilo, 4-((3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi)-fenilo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo, 2-(ciclopropil(metil)amino)-piridin-5-ilo, 2-(dietilamino)-piridin-5-ilo, 3-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo, 2-((ciclopropilmetil)-metil-amino)-piridin-5-ilo, 2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo; 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-propil-1H-indazol-5-ilo, 1-isopropil-1H-indazol-5-ilo, 1-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-butil-1H-indazol-5-ilo, 3-trifluorometil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1H-indazol-5-ilo, 3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 2-metil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, o 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo; o una sal de tal compuesto.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

- Y representa un carbono del anillo o un átomo de nitrógeno;
- R<sup>2</sup> representa alquilo(C<sub>1-4</sub>); alcoxi(C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>); alcoxi(C<sub>1-3</sub>)-alcoxi(C<sub>2-3</sub>); halógeno; o ciano; y
- (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionado independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>); alcoxi(C<sub>1-4</sub>); halógeno; ciano; fluoroalquilo(C<sub>1-3</sub>); y fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>);

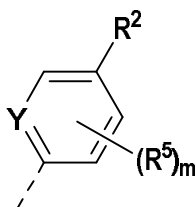
o una sal de tal compuesto.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

- Y representa un átomo de nitrógeno de un anillo; y
  - R<sup>2</sup> representa ciano; y
  - (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> está ausente; o
- Y representa un átomo de carbono de anillo; y
  - R<sup>2</sup> representa alquilo(C<sub>1-4</sub>); alcoxi(C<sub>1-4</sub>); fluoroalcoxi(C<sub>1-3</sub>); alcoxi(C<sub>1-3</sub>)-alcoxi(C<sub>2-3</sub>); halógeno; o ciano; y
  - (R<sup>5</sup>)<sub>m</sub> representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionado independientemente de alquilo(C<sub>1-4</sub>); alcoxi(C<sub>1-4</sub>); halógeno; y ciano;

o una sal de tal compuesto.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el fragmento



representa 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-fluoro-3-ciano-fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluoro-4-metoxi-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 4-ciano-3-fluoro-fenilo, 4-ciano-3-metil-fenilo, 3-ciano-4-metil-fenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo; 3,4-difluoro-5-metoxi-fenilo, 3-ciano-4-metoxi-fenilo, 4-ciano-3-metoxi-fenilo, 4-ciano-3-fluoro-5-metoxi-fenilo, 4-cianofenilo, 4-(2-metoxi-etoxi)-fenilo, 4-difluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-fluoro-4-difluorometoxi-fenilo; 3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilo; o 5-ciano-piridin-2-ilo; o una sal de tal compuesto.

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

N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 2-(4-Dimetilamino-fenil)-N-[2-(4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 5 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1H-indol-6-il)-acetamida;  
 2-(4-Ciclobutoxi-fenil)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-Ciclopropoxi-fenil)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 10 2-[6-(Ciclopropil(metil)amino)-piridin-3-il]-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-[6-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1H-indol-5-il)-acetamida;  
 15 2-(6-Dietilamino-piridin-3-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 20 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-oxetan-3-il-fenil)-acetamida;  
 2-(4-Isopropil-fenil)-N-[2-(4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-Isopropil-fenil)-N-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 25 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 2-(3-Ciclopropil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(1-Butil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 30 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(2-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 2-(3-Butil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-propil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 2-(3-Ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3,4-difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 35 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(3-trifluorometil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 40 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Etoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 2-(6-Dietilamino-piridin-3-il)-N-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 45 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 50 N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 55 2-(6-Dietilamino-piridin-3-il)-N-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 60 N-[2-(4-Metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 65 N-[2-(4-Metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;

- N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 5 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 10 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-(2-metoxi-etoxi)-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 15 N-[2-[4-(2-Metoxi-etoxi)-bencil]-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-difluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Difluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(1-Metil-1H-indol-5-il)-N-[2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 20 2-[4-(3-Metil-oxetan-3-il)-fenil]-N-[2-(4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(6-Dietilamino-piridin-3-il)-N-[2-(4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 25 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 30 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-propil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 35 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 40 2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(1-Etil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(1,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 45 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 50 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(1-Etil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 55 2-(1,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 60 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 65 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;

- N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 5 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-N-[2-(3,5-difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 10 N-[2-(3,5-Difluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 15 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 2-[4-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-N-[2-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-3-fluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 20 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 25 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 30 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 35 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 40 N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 N-[2-(4-Difluorometoxi-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 45 N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 2-[6-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(1-Etil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 50 2-(1,3-Dimetil-1H-indazol-5-il)-N-[2-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3-Fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 55 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 60 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 65 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;



- N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 5 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 10 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3-ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(3,4-difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 15 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 20 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 2-[4-(3,3-Difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-N-[2-(3,4-difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 2-[4-(1-Ciano-ciclopropil)-fenil]-N-[2-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 25 N-(2-(4-ciano-3-fluorobencil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(4-(pentafluorosulfanil)fenil)acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(3-Ciano-4-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 30 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(4-ciano-3-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(3,4-Difluoro-5-metoxi-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-metil-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 35 N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;  
 2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[2-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-acetamida;  
 N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;  
 40 N-[2-(5-Ciano-piridin-2-ilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-fenil]-acetamida; y  
 N-[2-(4-Ciano-3-fluoro-bencil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-2-[4-((1S\*,2S\*)-2-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;  
 o una sal de tal compuesto.

10. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente inerte terapéuticamente.

11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de epilepsia; trastornos del sueño; alteraciones del sueño; dolor; trastornos neurológicos; trastornos cardiovasculares; cáncer; diabetes; neuropatía diabética; infertilidad; y disfunción sexual.

13. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de epilepsia; trastornos del sueño; alteraciones del sueño; dolor; trastornos neurológicos; trastornos cardiovasculares; cáncer; diabetes; neuropatía diabética; infertilidad; y disfunción sexual.