## DESCRIPCIÓN

Derivados de oxopiridina sustituidos

La invención se refiere a derivados de oxopiridina sustituidos y a procesos para su preparación, y también a su uso para preparar medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular enfermedades cardiovasculares, preferentemente trastornos trombóticos o tromboembólicos, y edemas, y también trastornos oftálmicos.

La coagulación de la sangre es un mecanismo protector del organismo que ayuda a "sellar" defectos en la pared de los vasos sanguíneos rápida y fidedignamente. Entonces, la pérdida de sangre se puede evitar o mantener en un mínimo. La hemostasia después de lesión en vasos sanguíneos se efectúa principalmente por el sistema de coagulación donde se dispara una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas plasmáticas. Varios factores de coagulación de la sangre están implicados en este proceso, cada uno de los factores convierte, tras la activación, el precursor inactivo respectivamente próximo en su forma activa. Al final de la cascada viene la conversión de fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, lo que resulta en la formación de un coágulo sanguíneo. En la coagulación sanguínea, tradicionalmente se distingue el sistema intrínseco y extrínseco, que termina en una senda de reacción de unión final. Entonces, los factores Xa y IIa (trombina) cumplen funciones clave: El Factor Xa guarda las señales de las dos sendas de coagulación dado que se forma mediante el factor VIIa/factor tisular (senda extrínseca) y mediante el complejo de tenasa (senda intrínseca) por conversión de factor X. La serina proteasa Xa activa escinde protrombina en trombina que mediante una serie de reacciones, transduce los impulsos desde la cascada al estado de coagulación de la sangre.

En el paso reciente, la teoría tradicional de dos regiones separadas de la cascada de coagulación (senda extrínseca e intrínseca) se modifica dados los nuevos descubrimientos: En estos modelos, la coagulación se inicia uniendo el factor VIIa activado con el factor tisular (TF). El complejo resultante activa el factor X, que a su vez lleva a la generación de trombina con producción posterior de activación de fibrina y de plaquetas (mediante PAR-1) como productos finales de sellado de lesiones de hemostasia. En comparación con la fase de amplificación/propagación posterior, a la velocidad de producción de trombina en la primera fase y como resultado de la aparición de TFPI como inhibidor del complejo TF-FVIIa-FX se limita en tiempo.

Un componente central de la transición de inicio a amplificación y propagación de coagulación es factor XIa: en bucles de retroalimentación positivos, activos de trombina, además de factor V y factor VIII, también factor XI a factor XIa, por el cual factor IX se convierte en factor IXa, y, mediante el complejo factor IXa/factor VIIIa generado de esta forma, el factor X se activa y la formación de trombina a su vez se estimula altamente, lo que lleva a un fuerte crecimiento de trombos y estabilización del trombo.

Además, se considera que además de la estimulación mediante el factor de tejido, el sistema de coagulación se puede activar particularmente en superficies cargadas negativamente, que incluyen no solo estructuras superficiales de células extranjeras (por ejemplo, bacterias) sino también superficies artificiales tales como prótesis vasculares, stents y circulación extracorporal. En la superficie, inicialmente el factor XII (FXII) se activa al factor XIIa que activa posteriormente factor XI unido a superficies celulares, a factor XIa. Esto lleva a activación adicional de la cascada de coagulación como se describe anteriormente. Además, el factor XIIa también activa procalicreína en plasma unida a calicreína en plasma (PK) que, en un bucle de potenciación, primero lleva a la activación adicional del factor XII, dando como resultado en general el inicio de la cascada de coagulación. Además, PK es una proteasa de liberación de bradiquinina importante que, en otros, lleva así a permeabilidad endotelial aumentada. Otros sustratos descritos son prorenina y prourocinasa, cuya activación puede influir en los procesos reguladores del

sistema de renina-angiotensina y fibrinólisis. La activación de PK entonces es un enlace importante entre procesos coagulativos e inflamatorios.

La activación descontrolada del sistema de coagulación o inhibición defectuosa de los procesos de activación pueden llevar a la formación de trombos locales o embolismos en vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades cardiacas. Además, la hipercoagulabilidad sistémica puede llevar a la formación en todo el sistema de trombos y finalmente a coagulopatía de consumo en el contexto de una coagulación intravasal diseminada. Complicaciones tromboembólicas también pueden ocurrir en sistemas circulatorios extracorporales tales como durante hemostasia y también en prótesis vasculares o válvulas cardiacas protésicas y stents.

En el transcurso de muchos trastornos metabólicos y cardiovasculares, existe una tendencia aumentada para la activación de coagulación y plaquetas debido a factores sistémicos tales como hiperlipidemia, diabetes o tabaquismo, debido a cambios en el flujo sanguíneo con estasis, por ejemplo en fibrilación auricular, o debido a cambios patológicos en paredes de los vasos, por ejemplo disfunciones endoteliales o aterosclerosis. Esta activación no deseada y excesiva de coagulación puede, por formación de trombos ricos en fibrina y plaquetas, llevar a trastornos tromboembolíticos y complicaciones trombóticas con afecciones amenazantes. También puede haber implicados procesos inflamables. Por consiguiente, trastornos tromboembolíticos todavía son una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países.

Los anticoagulantes conocidos de la técnica previa, es decir, sustancias para inhibir o evitar coagulación sanguínea, tienen varias desventajas. Por consiguiente, en la práctica, métodos de tratamiento eficaces o la profilaxis de trastornos trombóticos/tromboembólicos son muy difíciles y poco satisfactorios.

En la terapia y profilaxis de trastornos tromboembólicos, se usa, primero, heparina que se administra parenteral o subcutáneamente. Dadas propiedades farmacocinéticas más favorables, se prefiere cada vez más estos días a heparina de bajo peso molecular; sin embargo, las ventajas conocidas descritas a continuación encontradas en terapia con heparina no se pueden evitar de esta manera. Entonces, la heparina es oralmente ineficaz y tiene solo una semivida comparativamente corta. Además, existe un alto riesgo de sangrado, puede haber en particular hemorragias cerebrales y sangrados en el tracto gastrointestinal, y puede haber trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis. Las heparinas de bajo peso molecular tienen una baja probabilidad de llevar al desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina; sin embargo, también se pueden administrar solo subcutáneamente. Esto también se aplica a fondaparinux, un inhibidor del factor Xa selectivo sintéticamente producido con una semivida larga.

Una segunda clase de anticoagulantes son los antagonistas de vitamina K. Estos incluyen, por ejemplo, 1,3-indanodionas y en particular compuestos tales como warfarina, fenprocoumona, dicumarol y otros derivados de coumarina que inhiben de forma no selectiva la síntesis de varios productos de determinados factores de coagulación dependientes de vitamina K en el hígado. Debido al mecanismo de acción, el comienzo de acción es muy lento (latencia al comienzo de acción 36 a 48 horas). Los compuestos se le pueden administrar oralmente; sin embargo, debido al alto riesgo de sangrado y el índice terapéutico estrecho se necesita ajuste individual complicado y monitoreo de la paciente. Además, otros efectos secundarios tales como problemas gastrointestinales, se describe caída de pelo y necrosis de la piel.

Los enfoques más recientes para anticoagulantes orales están en varias fases de evaluación clínica o en uso clínico, y demostraron su eficacia en varios estudios. Sin embargo, tomar estos medicamentos también puede llevar a complicaciones de sangrado, particularmente en pacientes predispuestos. Entonces, para medicamentos

antitrombóticos. la ventana terapéutica tiene importancia central: El intervalo entre la dosis terapéuticamente activa para inhibición de coagulación y la dosis donde el sangrado puede ocurrir será tan largo como sea posible de modo que se alcance la actividad terapéutica máxima en un perfil de riesgo mínimo.

En varios modelos in vitro e in vivo con, por ejemplo, anticuerpos como inhibidores del factor Xia, pero también en modelos de inactivación de factor Xia, se confirmó el efecto antitrombótico con poca prolongación o ninguna del tiempo de sangrado o extensión de volumen sanguíneo. En estudios clínicos, las concentraciones elevadas del factor XIa se asociaron con una velocidad de evento aumentada. Por el contrario, la deficiencia de factor XI (hemofilia C) no lleva a sangrado espontáneo y fue evidente no solo en el transcurso de operaciones quirúrgicas y trauma, pero sí mostró protección con respecto a determinados eventos tromboembólicos.

Además, la calicreína en plasma (PK) está asociada con otros trastornos, que están asociados con permeabilidad vascular aumentada o trastornos inflamatorios crónicos tal como en el caso de retinopatía diabética, edema macular y angioedema hereditaria o trastornos intestinales inflamatorios crónicos. La retinopatía diabética es provocada principalmente por deficiencia microvascular, que lleva a espesamiento de membrana basal de los vasos y pérdida de pericitos vascularizados seguido de oclusión vascular e isquemia retiniana, debido a hipoxia retiniana causada así, puede llevar a permeabilidad de vasos potenciada con posterior formación de un edema macular y, debido a todos los procesos presentes, y el paciente se torna ciego. En angioedema hereditario (HAE), la formación reducida de inhibidor de calicreína fisiológico inhibidor C1-esterasa provoca activación de calicreína en plasma descontrolada que lleva a inflamaciones con formación de edema fulminante y dolores fuertes. A partir de modelos de animales experimentales, existen indicaciones de que la inhibición de calicreína en plasma inhibe la permeabilidad vascular aumentada y por lo tanto puede evitar la formación de un edema macular y/o retinopatía diabética o puede mejorar los síntomas agudos de HAE. Los inhibidores de calicreína en plasma oral también se pueden usar para la profilaxis de HAE.

Las quininas generadas por medio de calicreína en plasma tienen especialmente una función causativa en la evolución de trastornos intestinales inflamatorios crónicos (CID). Su efecto proinflamatorio mediante activación de receptores de bradiquinina induce y potencia la evolución de la enfermedad. Estudios en pacientes con enfermedad de Crohn muestran una correlación entre la concentración de calicreína en el epitelio intestinal y el grado de inflamación intestinal. La activación del sistema de calicreína-quinina asimismo se observa en estudios de animales experimentales. La inhibición de síntesis de bradiquinina por inhibidores de calicreína por consiguiente se puede usar también para profilaxis y/o terapia de trastornos intestinales inflamatorios crónicos.

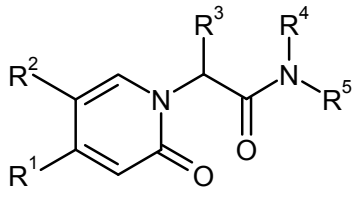
Además, para muchos trastornos la combinación de principios antitrombóticos y antiinflamatorios también puede ser particularmente atractivo para evitar el potenciamiento mutuo de coagulación e inflamación.

WO 2006/030032 describe entre otros piridinonas sustituidos como moduladores alostéricos del receptor mGluR2, y WO 2008/079787 describe piridin-2-onas sustituidas y su uso como activadores de glucocinasa. WO 2014/154794, WO 2014/160592, WO 2015/011087, WO 2015/063093, WO 2016/046158, WO 2016/046157, WO 2016/046159, WO 2016/046164, WO 2016/046166 y WO 2016/046156 describen piridin-2-ona sustituida y su uso como inhibidores del factor XIa.

Por lo tanto es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos nuevos para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, en particular de trastornos trombóticos o tromboembólicos, en humanos y animales, dichos compuestos tienen una ventana terapéutica amplia, y además, un bueno comportamiento farmacocinético.

De forma sorprendente, se ha descubierto ahora que determinados derivados de oxopiridina sustituidos representan inhibidores del factor XIa altamente potentes con un comportamiento farmacocinético significativamente potenciado, en particular una mayor exposición de dicho compuesto en la sangre por encima de la concentración eficaz mínima dentro de un intervalo de dosificación dado.

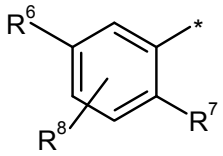
La invención proporciona compuestos de la fórmula



(I)

donde

$R^1$ representa un grupo de la fórmula



donde * es el punto de unión con el anillo oxopiridina,

$R^6$ representa cloro o metilo,

$R^7$ representa heterociclilo de 5 o 6 miembros,

donde heterociclilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en oxo, cloro, flúor, hidroxi, metilo, difluorometilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo,

$R^8$ representa hidrógeno o flúor,

$R^2$ representa cloro, o metilo o metoxi,

$R^3$ representa hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_5$, 1,1-difluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-2-metoxiprop-1-ilo o 3,3,3-trifluoro-2-etoxiprop-1-ilo,

donde alquilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en flúor, hidroxi, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, terc-butoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, oxoheterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, pirazolilo, fenilo, piridilo, cicloalquiloxi $C_3$-$C_6$ y oxoheterocicliloxi de 4 a 6 miembros,

donde terc-butoxi e isopropoxi se pueden sustituir por 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y

donde cicloalquilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

y

donde oxoheterociclilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo, difluorometilo y trifluorometilo,

y

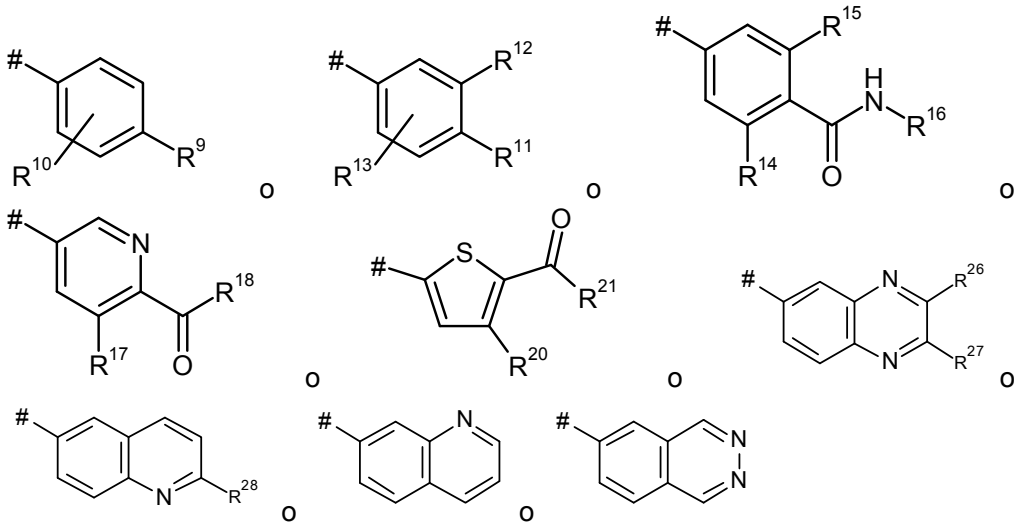
donde pirazolilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, metilo y etilo,

y

donde cicloalquiloxi y oxoheterocicliloxi se pueden sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor y metilo,

$R^4$ representa hidrógeno,

$R^5$ representa un grupo de la fórmula



donde # es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

$R^9$ representa hidroxicarbonilo o heterociclilo de 5 miembros,

$R^{10}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{11}$ y $R^{12}$ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5 miembros,

donde el heterociclo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en oxo, hidroxi, hidroxicarbonilo, metilo, etilo, 2-hidroxietilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilmetilo, trideuterometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo,

$R^{13}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{14}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{15}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{16}$ representa hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_4$ o ciclopropilo,

$R^{17}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{18}$ representa hidroxi o $–NHR^{19}$,

donde

$R^{19}$ representa hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_4$ o ciclopropilo,

$R^{20}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{21}$ representa hidroxi o $–NHR^{22}$,

donde

$R^{22}$ representa hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_4$ o ciclopropilo,

$R^{26}$ representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

$R^{27}$ representa hidrógeno, metilo o trifluorometilo,

$R^{28}$ representa hidrógeno, ciano, metilo, trifluorometilo o amino,

y las sales de estos, los solvatos de estos y los solvatos de las sales de estos.

Compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos, y también los compuestos comprendidos por fórmula (I) y especificados de aquí en adelante como ejemplo(s) de procesamiento, y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos, en la medida en que los compuestos comprendidos por fórmula (I) y especificados de aquí en adelante no son aun sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en diferentes formar estereoisoméricas, es decir, en la forma de isómeros configuracionales u otros, si corresponde, como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluidos aquellos en el caso de atropisómeros). Por lo tanto la presente invención comprende los enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas correspondientes. Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes se pueden aislar a partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de forma conocida; se usan para este preferentemente procesos cromatográficos, especialmente cromatografía HPLC en una fase aquiral o quiral.

Si los compuestos de acuerdo con la invención pueden ocurrir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

En el contexto de la presente invención, el término “enantioméricamente puro” se entiende como que el compuesto en cuestión con respecto a la configuración absoluta en el centro quiral está presente en un exceso enantiomérico de más de 95%, preferentemente más de 97%. El exceso enantiomérico, ee, se calcula aquí para evaluar el cromatograma HPLC correspondiente en una fase quiral usando la fórmula a continuación:

$$ee = [E^A\,(\text{área\%}) - E^B\,(\text{área\%})] \times 100\% / [E^A\,(\text{área\%}) + E^B\,(\text{área\%})]$$

($E^A$: enantiómero mayor, $E^B$: enantiómero menor)

La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Una variante isotópica de un compuesto de la invención se entiende en la presente que se refiere a un compuesto donde al menos un átomo dentro del compuesto de la invención se cambió por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que normal o predominantemente ocurre en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto

de la invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como $^{2}H$ (deuterio), $^{3}H$ (tritio), $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{17}O$, $^{18}O$, $^{32}P$, $^{33}P$, $^{33}S$, $^{34}S$, $^{35}S$, $^{36}S$, $^{18}F$, $^{36}Cl$, $^{82}Br$, $^{123}I$, $^{124}I$, $^{129}I$ y $^{131}I$. Variantes iostópicas particulares de un compuesto de la invención, especialmente esas donde uno o más isótopos radioactivos se incorporaron, puede ser beneficioso, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de la distribución de ingrediente activo en el cuerpo; debido a preparabilidad y detectabilidad comparativamente fácil, especialmente compuestos marcados con isótopos $^{3}H$ o $^{14}C$ son adecuados para este fin. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede llevar a beneficios terapéuticos particulares como una consecuencia de mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo una extensión de la semivida en el cuerpo o una reducción en la dosis activa necesaria; dichas modificaciones de los compuestos de la invención por lo tanto pueden también en algunos casos constituir una modalidad preferida de la presente invención. Variantes isotópicas de los compuestos de la invención se pueden preparar por los procesos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por los métodos descritos además a continuación y los procedimientos descritos en los ejemplos de procesamiento, usando modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida correspondientes.

Sales preferidas en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Sin embargo, la invención también comprende sales que no son adecuadas en sí mismas para aplicaciones farmacéuticas pero que se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también incluyen sales de bases convencionales, a modo de ejemplo y con preferencia sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, a modo de ejemplo y con preferencia etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, *N*-metilpiperidina y colina.

Designados como solvatos en el contexto de la invención son esas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en el estado sólido o líquido por coordinación con moléculas de solvente. Hidratos son una forma específica de los solvatos donde la coordinación es con agua.

La presente invención comprende además profármacos de los compuestos de la invención. El término “profármacos” comprende compuestos que por su parte pueden ser activos o inactivos biológicamente pero se convierten durante su tiempo de permanencia en el cuerpo en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo por metabolismo o hidrólisis).

En el contexto de la presente invención, el término “tratamiento” o “tratar” incluye inhibición, retraso, verificación, alivio, atenuación, restricción, reducción, supresión, rechazo o cura de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o el desarrollo, el transcurso o la evolución de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados. El término “terapia” se usa como sinónimo con el término “tratamiento”.

Los términos “prevención”, “profilaxis” y “preclusión” se usan como sinónimo en el contexto de la presente invención y se refiere a evitar o reducir el riesgo de contraer, experimentar, sufrir o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o un desarrollo o avance de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados.

El tratamiento o prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

En el contexto de la presente invención, salvo que se especifique lo contrario, los sustituyentes se definen de la siguiente manera:

Alquilo representa un radical alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, particular y preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metilprop-1-ilo, n-butilo, *terc*-butilo y 2,2-dimetilprop-1-ilo.

Alcoxi representa un radical alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 2-metilprop-1-oxi, n-butoxi y *terc*-butoxi.

Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo monocíclico con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo que se puede mencionar a modo de ejemplo y preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Oxoheterociclilo de 4 a 6 miembros en la definición del radical $R^3$ representa un radical monocíclico saturado con 4 a 6 átomos de anillo donde un átomo de anillo es un átomo de oxígeno, a modo de ejemplo y preferentemente oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidro-2H-piranilo.

Tioheterociclilo de 4 a 6 miembro sen la definición del radical $R^3$ representa un radical monocíclico saturado con 4 a 6 átomos de anillo donde un átomo de anillo es un átomo de azufre, a modo de ejemplo y preferentemente tientanilo, tetrahidrotienilo y tetrahidro-2H-tiopiranilo.

Heterociclilo de 5 o 6 miembros en la definición del radical $R^7$ representa un radical saturado, parcialmente insaturado o monocíclico aromático con 5 o 6 átomos de anillo y hasta 4 heteroátomos del grupo que consiste en S, O y N, donde un átomo de nitrógeno también puede formar un N-óxido, a modo de ejemplo y preferentemente furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, dihidro-1,2-oxazolilo, dihidro-1,3-oxazoilo, dihidroimidazolilo, dihidropirazolilo, dihidrotiazolilo, dihidropirrolilo y dihidrodioxazinilo.

Heterociclilo de 5 miembros en la definición del radical $R^9$ representa un radical monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático con 5 átomos de anillo y hasta 4 heteroátomos del grupo que consiste en S, O y N, donde un átomo de nitrógeno también puede formar un N-óxido, a modo de ejemplo y preferentemente tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, dihidrooxazolilo y dihidroimidazolilo.

Heterociclo de 5 miembros en la definición de los radicales $R^{11}$ y $R^{12}$ representa un radical monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático con 5 átomos de anillo y hasta 3 heteroátomos, preferentemente hasta 2 heteroátomos, del grupo que consiste en S, O y N, donde un átomo de nitrógeno también puede formar N-óxido. Este heterociclo de 5 miembros junto con el anillo fenilo con el que está unido representa, a modo de ejemplo y preferentemente indolin-5-ilo, isoindolin-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 1,3-dihidro-2,1-benzoxazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-5-ilo, 1H-benzimidazol-5-ilo, 1H-

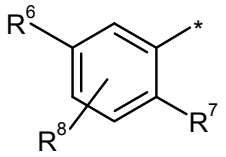
indazol-5-ilo, 2H-indazol-5-ilo, 1,2-benzoxazol-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzofuran-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, indolin-6-ilo, isoindolin-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-6-ilo, 1,3-dihidro-2,1-benzoxazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo, 1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 2H-indazol-6-ilo, 1,2-benzoxazol-6-ilo, benzotriazol-6-ilo, benzofuran-6-ilo y benzotiofen-6-ilo.

En las fórmulas del grupo que pueden representar $R^1$, el punto final de la línea marcada por * en cada caso no representa un átomo de carbono o un grupo $CH_2$, pero es parte de la unión al átomo con el que está unido $R^1$.

En las fórmulas del grupo que pueden representar $R^5$, el punto final de la línea marcada por # en cada caso no representa un átomo de carbono o un grupo $CH_2$, pero es parte de la unión al átomo con el que está unido $R^5$.

Se prefieren los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^1$ representa un grupo de la fórmula




donde * es el punto de unión con el anillo oxopiridina,

$R^6$ representa cloro o metilo,

$R^7$ representa heterociclilo de 5 o 6 miembros,

donde heterociclilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en oxo, cloro, flúor, hidroxi, metilo, difluorometilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo,

$R^8$ representa hidrógeno o flúor,

$R^2$ representa cloro, o metilo o metoxi,

$R^3$ representa hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_5$, 1,1-difluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-2-metoxiprop-1-ilo o 3,3,3-trifluoro-2-etoxiprop-1-ilo,

donde alquilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en flúor, hidroxi, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, terc-butoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, oxoheterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, pirazolilo, fenilo, piridilo, cicloalquiloxi $C_3$-$C_6$ y oxoheterocicliloxi de 4 a 6 miembros,

donde terc-butoxi e isopropoxi se pueden sustituir por 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y

donde cicloalquilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

y

donde oxoheterociclilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo, difluorometilo y trifluorometilo,

y

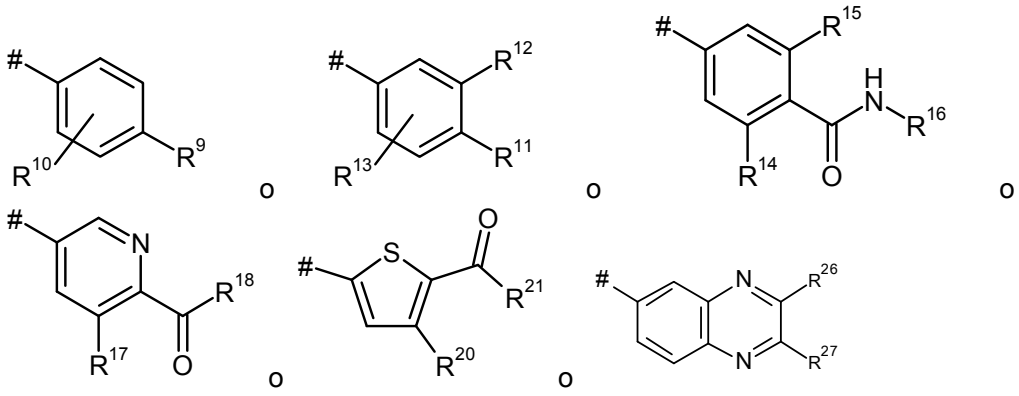
donde pirazolilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, metilo y etilo,

y

donde cicloalquiloxi y oxoheterocicliloxi se pueden sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor y metilo,

$R^4$ representa hidrógeno,

$R^5$ representa un grupo de la fórmula



donde # es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

$R^9$ representa hidroxicarbonilo o heterociclilo de 5 miembros,

$R^{10}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{11}$ y $R^{12}$ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5 miembros,

donde el heterociclo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en oxo, hidroxi, hidroxicarbonilo, metilo, difluorometilo y trifluorometilo,

$R^{13}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{14}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{15}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{16}$ representa hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_4$ o ciclopropilo,

$R^{17}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{18}$ representa hidroxi o –$NHR^{19}$,

donde

$R^{19}$ representa hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_4$ o ciclopropilo,

$R^{20}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{21}$ representa hidroxi o $–NHR^{22}$,

donde

$R^{22}$ representa hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_4$ o ciclopropilo,

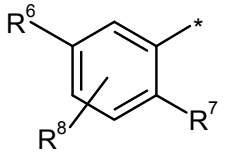
$R^{26}$ representa hidrógeno,

$R^{27}$ representa hidrógeno,

y las sales de estos, los solvatos de estos y los solvatos de las sales de estos.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^1$ representa un grupo de la fórmula




donde * es el punto de unión con el anillo oxopiridina,

$R^6$ representa cloro o metilo,

$R^7$ representa heterociclilo de 5 o 6 miembros,

donde heterociclilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en oxo, cloro, flúor e hidroxi,

$R^8$ representa hidrógeno o flúor,

$R^2$ representa cloro, o metilo o metoxi,

$R^3$ representa alquilo $C_1$-$C_5$, 1,1-difluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-2-metoxiprop-1-ilo o 3,3,3-trifluoro-2-etoxiprop-1-ilo,

donde alquilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en flúor, hidroxi, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, terc-butoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, oxoheterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, pirazolilo, fenilo, piridilo, cicloalquiloxi $C_3$-$C_6$ y oxoheterocicliloxi de 4 a 6 miembros,

donde terc-butoxi e isopropoxi se pueden sustituir por 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y

donde cicloalquilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

y

donde oxoheterociclilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo, difluorometilo y trifluorometilo,

y

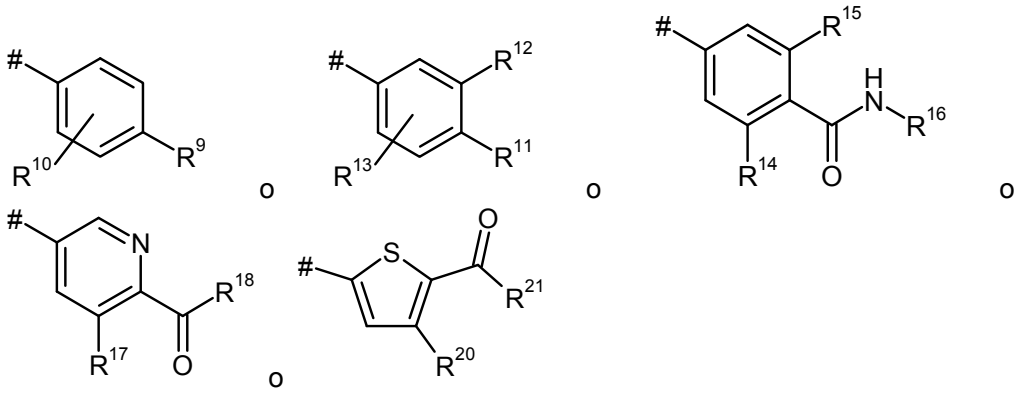
donde pirazolilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, metilo y etilo,

y

donde cicloalquiloxi y oxoheterocicliloxi se pueden sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor y metilo,

$R^4$ representa hidrógeno,

$R^5$ representa un grupo de la fórmula




donde # es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

$R^9$ representa hidroxicarbonilo o heterociclilo de 5 miembros,

$R^{10}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{11}$ y $R^{12}$ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo de 5 miembros,

donde el heterociclo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en oxo, hidroxi, hidroxicarbonilo, metilo, difluorometilo y trifluorometilo,

$R^{13}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{14}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{15}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{16}$ representa hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_4$ o ciclopropilo,

$R^{17}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{18}$ representa hidroxi o $–NHR^{19}$,

donde

$R^{19}$ representa hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_4$ o ciclopropilo,

$R^{20}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{21}$ representa hidroxi o $–NHR^{22}$,

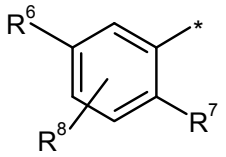
donde

$R^{22}$ representa hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_4$ o ciclopropilo,

y las sales de estos, los solvatos de estos y los solvatos de las sales de estos.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^1$ representa un grupo de la fórmula




donde * es el punto de unión con el anillo oxopiridina,

$R^6$ representa cloro,

$R^7$ representas furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, dihidro-1,2-oxazolilo, dihidro-1,3-oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, dihidroimidazolilo, dihidropirazolilo, dihdropirrolilo o dihidrodioxazinilo,

donde furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, dihidro-1,2-oxazolilo, dihidro-1,3-oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, dihidroimidazolilo, dihidropirazolilo, dihdropirrolilo y dihidrodioxazinilo se puede sustituir con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en oxo, cloro, flúor, hidroxi, metilo, difluorometilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo,

$R^8$ representa hidrógeno,

$R^2$ representa cloro o metoxi,

$R^3$ representa hidrógeno o alquilo $C_1$-$C_5$,

donde alquilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, terc-butoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, oxoheterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, pirazolilo, fenilo y cicloalquiloxi $C_3$-$C_6$,

donde terc-butoxi e isopropoxi se pueden sustituir por 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y

donde cicloalquilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

y

donde oxoheterociclilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo, difluorometilo y trifluorometilo,

y

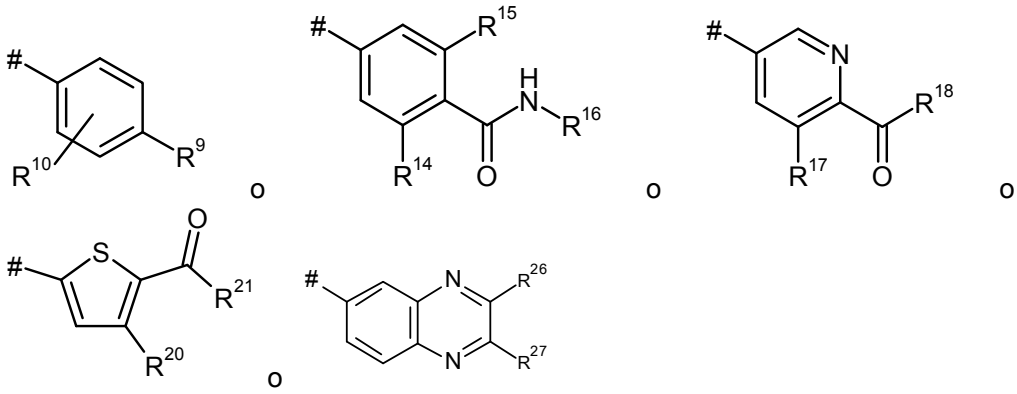
donde pirazolilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en metilo y etilo,

y

donde cicloalquiloxi se puede sustituir por 1 o 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor y metilo,

$R^4$ representa hidrógeno,

$R^5$ representa un grupo de la fórmula




donde # es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

$R^9$ representa hidroxicarbonilo,

$R^{10}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{14}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{15}$ representa hidrógeno,

$R^{16}$ representa hidrógeno, metilo o etilo,

$R^{17}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{18}$ representa $–NHR^{19}$,

donde

$R^{19}$ representa hidrógeno, metilo o etilo,

$R^{20}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{21}$ representa $–NHR^{22}$,

donde

$R^{22}$ representa hidrógeno, metilo, etilo, o ciclopropilo,

$R^{26}$ representa hidrógeno,

$R^{27}$ representa hidrógeno,

o

$R^5$ representa 2H-indazol-5-ilo,

donde el heterociclo de 5 miembros en 2H-indazol-5-ilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo,

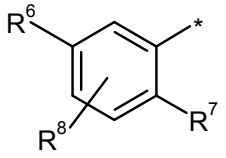
y

donde el anillo bencilo en 2H-indazol-5-ilo se puede sustituir por un sustituyente de flúor,

y las sales de estos, los solvatos de estos y los solvatos de las sales de estos.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^1$ representa un grupo de la fórmula




donde * es el punto de unión con el anillo oxopiridina,

$R^6$ representa cloro,

$R^7$ representas furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, dihidro-1,2-oxazolilo, dihidro-1,3-oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, dihidroimidazolilo, dihidropirazolilo, dihdropirrolilo o dihidrodioxazinilo,

donde furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, dihidro-1,2-oxazolilo, dihidro-1,3-oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, dihidroimidazolilo, dihidropirazolilo, dihdropirrolilo y dihidrodioxazinilo se puede sustituir con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en oxo, cloro, flúor e hidroxi,

$R^8$ representa hidrógeno,

$R^2$ representa cloro o metoxi,

$R^3$ es alquilo $C_1$-$C_5$;

donde alquilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en metoxi, etoxi, terc-butoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, oxoheterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, pirazolilo, fenilo y cicloalquiloxi $C_3$-$C_6$,

donde terc-butoxi e isopropoxi se pueden sustituir por 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y

donde cicloalquilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en

flúor, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

y

donde oxoheterociclilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo, difluorometilo y trifluorometilo,

y

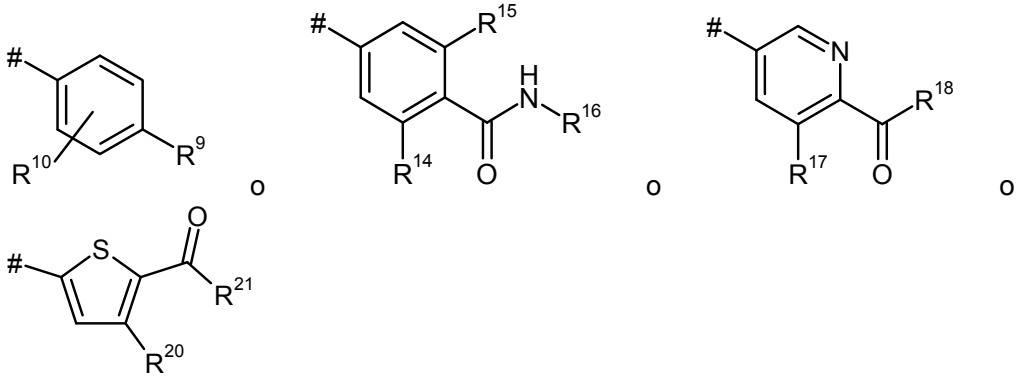
donde pirazolilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en metilo y etilo,

y

donde cicloalquiloxi se puede sustituir por 1 o 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor y metilo,

$R^4$ representa hidrógeno,

$R^5$ representa un grupo de la fórmula




donde # es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

$R^9$ representa hidroxicarbonilo,

$R^{10}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{14}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{15}$ representa hidrógeno,

$R^{16}$ representa hidrógeno, metilo o etilo,

$R^{17}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{18}$ representa $–NHR^{19}$,

donde

$R^{19}$ representa hidrógeno, metilo o etilo,

$R^{20}$ representa hidrógeno o flúor,

$R^{21}$ representa $–NHR^{22}$,

donde

$R^{22}$ representa hidrógeno, metilo, etilo, o ciclopropilo,

o

$R^5$ representa 2H-indazol-5-ilo,

donde el heterociclo de 5 miembros en 2H-indazol-5-ilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en metilo, difluorometilo y trifluorometilo,

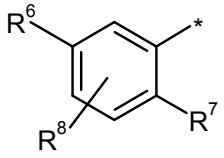
y

donde el anillo bencilo en 2H-indazol-5-ilo se puede sustituir por un sustituyente de flúor,

y las sales de estos, los solvatos de estos y los solvatos de las sales de estos.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^1$ representa un grupo de la fórmula




donde * es el punto de unión con el anillo oxopiridina,

$R^6$ representa cloro,

$R^7$ representa oxazolilo, oxadiazolilo, dihidro-1,2-oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo o dihidrodioxazinilo,

donde oxazolilo, oxadiazolilo, dihidro-1,2-oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo y dihidrodioxazinilo, se puede sustituir por un sustituyente de flúor,

$R^8$ representa hidrógeno,

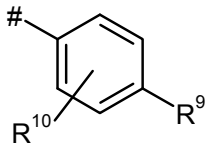
$R^2$ representa metoxi,

$R^3$ representa etilo,

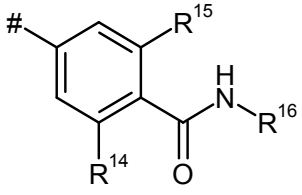
donde etilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en metoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi y tetrahidro-2H-piranilo,

$R^4$ representa hidrógeno,

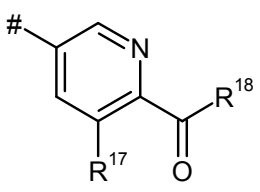
$R^5$ representa un grupo de la fórmula



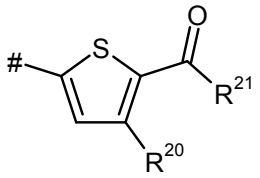

o




o




o



donde # es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

$R^9$ representa hidroxicarbonilo,

$R^{10}$ representa hidrógeno,

$R^{14}$ representa flúor,

$R^{15}$ representa hidrógeno,

$R^{16}$ representa hidrógeno o metilo,

$R^{17}$ representa hidrógeno,

$R^{18}$ representa $–NHR^{19}$,

donde

$R^{19}$ representa hidrógeno o metilo,

$R^{20}$ representa hidrógeno,

$R^{21}$ representa $–NHR^{22}$,

donde

$R^{22}$ representa ciclopropilo,

o

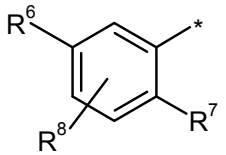
$R^5$ representa 2H-indazol-5-ilo,

donde el heterociclo de 5 miembros en 2H-indazol-5-ilo se puede sustituir por un sustituyente de metilo,

y las sales de estos, los solvatos de estos y los solvatos de las sales de estos.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^1$ representa un grupo de la fórmula



donde * es el punto de unión con el anillo oxopiridina,

$R^6$ representa cloro,

$R^7$ representa oxazolilo, oxadiazolilo o dihidro-1,2-oxazolilo,

$R^8$ representa hidrógeno,

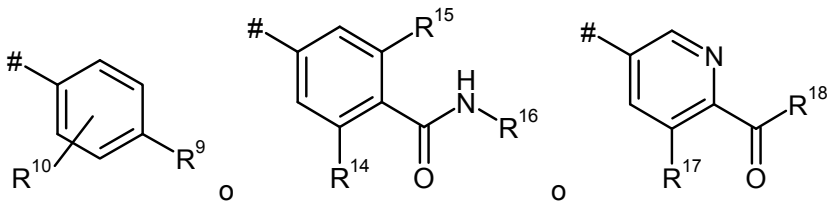
$R^2$ representa metoxi,

$R^3$ representa etilo,

donde etilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en metoxi y tetrahidro-2H-piranilo,

$R^4$ representa hidrógeno,

$R^5$ representa un grupo de la fórmula



donde # es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

$R^9$ representa hidroxicarbonilo,

$R^{10}$ representa hidrógeno,

$R^{14}$ representa flúor,

$R^{15}$ representa hidrógeno,

$R^{16}$ representa hidrógeno,

$R^{17}$ representa hidrógeno,

$R^{18}$ representa $–NHR^{19}$,

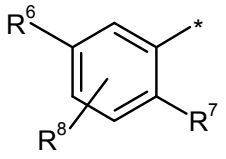
donde

$R^{19}$ representa hidrógeno o metilo,

y las sales de estos, los solvatos de estos y los solvatos de las sales de estos.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^1$ representa un grupo de la fórmula



donde * es el punto de unión con el anillo oxopiridina,

$R^6$ representa cloro,

$R^7$ representa isoxazolilo, oxadiazolilo o triazolilo,

donde isoxazolilo, oxadiazolilo y triazolilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo,

$R^8$ representa hidrógeno,

$R^2$ representa metoxi,

$R^3$ representa metilo, etilo, n-propilo o n-butilo,

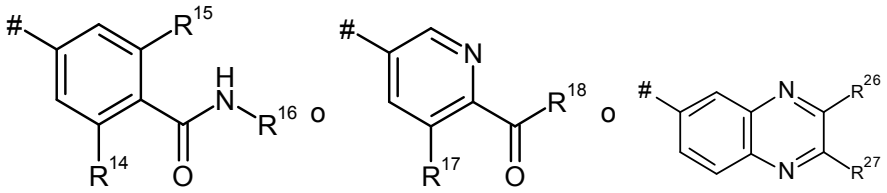
donde metilo se puede sustituir por un sustituyente de ciclobutilo,

y

donde etilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en metoxi y terc-butoxi,

$R^4$ representa hidrógeno,

$R^5$ representa un grupo de la fórmula



donde # es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

$R^{14}$ representa flúor,

$R^{15}$ representa hidrógeno,

$R^{16}$ representa hidrógeno,

$R^{17}$ representa hidrógeno,

$R^{18}$ representa $–NHR^{19}$,

donde

$R^{19}$ representa metilo,

$R^{26}$ representa hidrógeno,

$R^{27}$ representa hidrógeno,

o

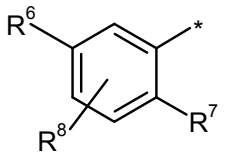
$R^5$ representa 2H-indazol-5-ilo,

donde el heterociclo de 5 miembros en 2H-indazol-5-ilo se puede sustituir por un sustituyente de metilo,

y las sales de estos, los solvatos de estos y los solvatos de las sales de estos.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^1$ representa un grupo de la fórmula



donde * es el punto de unión con el anillo oxopiridina,

$R^6$ representa cloro,

$R^7$ representa triazolilo,

donde triazolilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en cloro y difluorometilo,

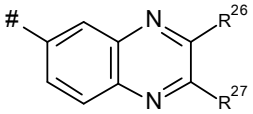
$R^8$ representa hidrógeno,

$R^2$ representa metoxi,

$R^3$ representa metilo, etilo, n-propilo o n-butilo,

$R^4$ representa hidrógeno,

$R^5$ representa un grupo de la fórmula




donde # es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

$R^{26}$ representa hidrógeno,

$R^{27}$ representa hidrógeno,

o

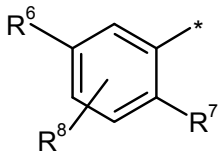
$R^5$ representa 2H-indazol-5-ilo,

donde el heterociclo de 5 miembros en 2H-indazol-5-ilo se puede sustituir por un sustituyente de metilo,

y las sales de estos, los solvatos de estos y los solvatos de las sales de estos.

Se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^1$ representa un grupo de la fórmula




donde * es el punto de unión con el anillo oxopiridina,

$R^6$ representa cloro,

$R^7$ representa triazolilo,

donde triazolilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en cloro, difluorometilo y trifluorometilo,

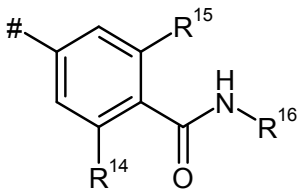
$R^8$ representa hidrógeno,

$R^2$ representa metoxi,

$R^3$ representa metilo, etilo o n-propilo,

$R^4$ representa hidrógeno,

$R^5$ representa un grupo de la fórmula



donde # es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

$R^{14}$ representa flúor,

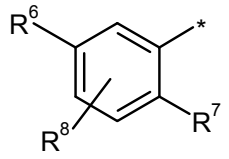
$R^{15}$ representa hidrógeno,

$R^{16}$ representa hidrógeno,

y las sales de estos, los solvatos de estos y los solvatos de las sales de estos.

Se prefieren particularmente también los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^1$ representa un grupo de la fórmula



donde * es el punto de unión con el anillo oxopiridina,

$R^6$ representa cloro,

$R^7$ representa triazolilo,

donde triazolilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en cloro y trifluorometilo,

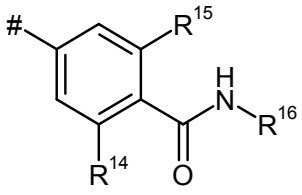
$R^8$ representa hidrógeno,

$R^2$ representa metoxi,

$R^3$ representa etilo,

$R^4$ representa hidrógeno,

$R^5$ representa un grupo de la fórmula



donde # es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

$R^{14}$ representa flúor,

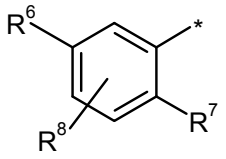
$R^{15}$ representa hidrógeno,

$R^{16}$ representa hidrógeno,

y las sales de estos, los solvatos de estos y los solvatos de las sales de estos.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^1$ representa un grupo de la fórmula




donde * es el punto de unión con el anillo oxopiridina,

$R^6$ representa cloro,

$R^7$ representa oxazolilo, oxadiazolilo o dihidro-1,2-oxazolilo,

$R^8$ representa hidrógeno,

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde $R^2$ representa metoxi.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde $R^3$ representa etilo.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde $R^3$ representa n-propilo.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^3$ representa alquilo $C_1$-$C_5$, 1,1-difluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-2-metoxiprop-1-ilo o 3,3,3-trifluoro-2-etoxiprop-1-ilo,

donde alquilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en flúor, hidroxi, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, terc-butoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, oxoheterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, pirazolilo, fenilo, piridilo, cicloalquiloxi $C_3$-$C_6$ y oxoheterocicliloxi de 4 a 6 miembros,

donde terc-butoxi e isopropoxi se pueden sustituir por 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y

donde cicloalquilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

y

donde oxoheterociclilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo, difluorometilo y trifluorometilo,

y

donde pirazolilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, metilo y etilo,

y

donde cicloalquiloxi y oxoheterocicliloxi se pueden sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor y metilo.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^3$ representa alquilo $C_1$-$C_5$;

donde alquilo se puede sustituir por un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, terc-butoxi, isopropoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo $C_3$-$C_6$, oxoheterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, pirazolilo, fenilo y cicloalquiloxi $C_3$-$C_6$,

donde terc-butoxi e isopropoxi se pueden sustituir por 1 a 3 sustituyentes de flúor,

y

donde cicloalquilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, hidroxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

y

donde oxoheterociclilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor, metilo, etilo, difluorometilo y trifluorometilo,

y

donde pirazolilo se puede sustituir por 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en metilo y etilo,

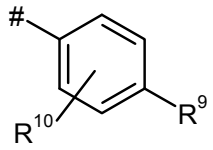
y

donde cicloalquiloxi se puede sustituir por 1 o 2 sustituyentes independientemente entre sí que se seleccionan del grupo que consiste en flúor y metilo.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde $R^3$ representa hidrógeno.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (I) donde

$R^5$ representa un grupo de la fórmula

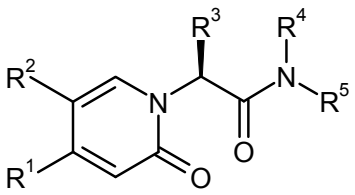



donde # es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

$R^9$ representa hidroxicarbonilo,

$R^{10}$ representa hidrógeno,

Se prefieren también los compuestos de la fórmula (Ia)

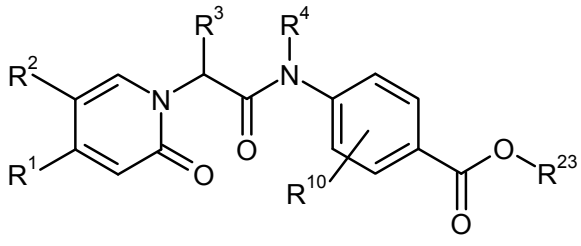


(Ia)

donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, y $R^5$ son como se define anteriormente.

La invención proporciona además un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (I), o las sales de estos, solvatos de estos o los solvatos de las sales de estos, donde

[A] los compuestos de la fórmula



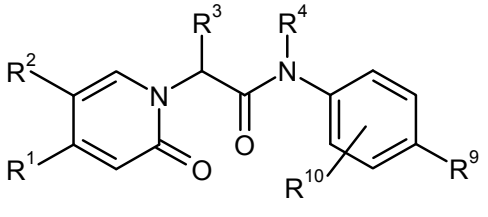
(IIa)

donde

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^{10}$ tienen el significado proporcionado anteriormente y

$R^{23}$ representa terc-butilo,

se hacen reaccionar con un ácido para dar compuestos de la fórmula



(Ib)

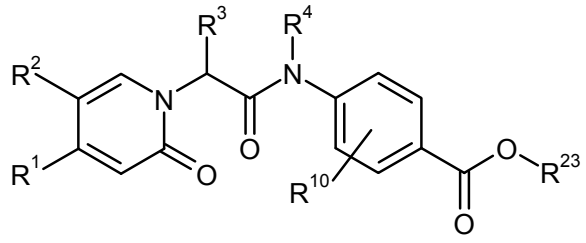
donde

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^{10}$ tienen el significado proporcionado anteriormente y

$R^9$ representa hidroxicarbonilo,

o

[B] los compuestos de la fórmula



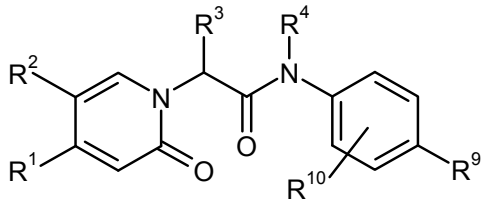
(IIb)

donde

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^{10}$ tienen el significado proporcionado anteriormente y

$R^{23}$ representa metilo o etilo,

se hacen reaccionar con una base para dar compuestos de la fórmula



(Ib)

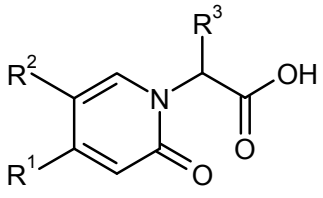
donde

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^{10}$ tienen el significado proporcionado anteriormente y

$R^9$ representa hidroxicarbonilo,

o

[C] los compuestos de la fórmula

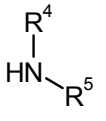


(III)

donde

$R^1$, $R^2$ y $R^3$ tienen el significado proporcionado anteriormente

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula



(IV)

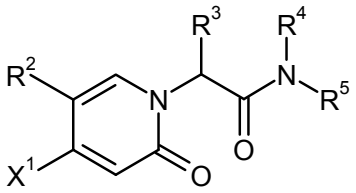
donde

$R^4$ y $R^5$ tienen el significado proporcionado anteriormente

en presencia de un agente de deshidratación para dar compuestos de la fórmula (I),

o

[D] los compuestos de la fórmula



(V)

donde

$R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^5$ tienen el significado proporcionado anteriormente y

$X^1$ representa cloro, bromo o yodo,

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula

$$R^1—Q^1 \qquad \text{(VI)}$$

donde

$R^1$ es como se define anteriormente, y

$Q^1$ representa $–B(OH)_2$, un éster borónico, preferentemente boronato de pinacol, o $-BF_3^-K^+$,

en condiciones de acoplamiento de Suzuki para dar compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (Ib) son un subconjunto de los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de las fórmulas (IIa) y (IIb) juntos forman el grupo de los compuestos de la fórmula (II).

La reacción de acuerdo con el proceso [A] generalmente se realiza en solventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a 60°C a presión atmosférica.

Los solventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano, o éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, se prefiere diclorometano.

Los ácidos son, por ejemplo, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en dioxano, se prefiere ácido trifluoroacético.

La reacción de acuerdo con el proceso [B] generalmente se realiza en solventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo de los solventes a presión atmosférica.

Los solventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como dietil éter, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, u otros solventes tales como, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de solventes, o mezclas de solvente con agua; se prefiere una mezcla de tetrahidrofurano y agua o una mezcla de metanol y agua.

Las bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio, o carbonatos de metal alcalino tales como

carbonato de cesio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, o alcóxidos tales como terc-butóxido de potasio o terc-butóxido de sodio, se prefiere hidróxido de litio o carbonato de cesio.

La reacción de acuerdo con el proceso [C] generalmente se realiza en solventes inertes, si corresponde en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de 0°C a temperatura ambiente a presión atmosférica.

Agentes de deshidratación adecuados son, por ejemplo, carbodiimidas tales como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminoisopropi)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC) (opcionalmente en presencia de pentafluorofenol (PFP)), N-ciclohexilcarbodiimida-N‘-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos carbonilo tales como carbonildiimidazol, o compuestos 1,2-oxazolio tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio 3-sulfato o 2-terc-butil-5-metil-isoxazolilo perclorato, o compuestos acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo o benzotriazoliloxitri(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato, u O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TPTU), (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometilio fluoroborato (TBTU) o O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP), o 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido (T3P), o mezclas de estos, con bases. La condensación se realiza preferentemente usando HATU o T3P.

Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, o bases orgánicas tales como trialquilaminas, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina. La condensación se realiza preferentemente usando diisopropiletilamina.

Los solventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos tales como benceno, u otros solventes tales como nitrometano, dioxano, dimetilformamida, dimetil sulfóxido o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de solventes. Se prefiere particularmente dimetilformamida.

La reacción de acuerdo con el proceso [D] generalmente se realiza en solventes inertes, en presencia de un catalizado, opcionalmente en presencia de un reactivo adicional, opcionalmente en un microondas, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a 150°C a presión atmosférica hasta 3 bar.

Catalizadores son, por ejemplo, catalizadores de paladio para condiciones de reacción Suzuki, se prefieren catalizadores tales como diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetrakistrifenilfosfinapaladio(0), paladio(II) acetato/triscicloheхilfosfina, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, cloruro de bis(difenilfosfanoferrocenil)paladio(II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)paladio, alil(cloro)(1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno)paladio, paladio(II) acetato/diciclohexil(2’,4’,6’-triisopropilbifenil-2-il)fosfina, aducto monodiclorometano de cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) o precatalizador XPhos [(2’-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio diciclohexil(2’,4’,6’-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (1:1)], se pefiere tetrakistrifenilfosfinapaladio(0), aducto monodiclorometano de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) o precatalizador XPhos [(2’-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio diciclohexil(2’,4’,6’-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (1:1)].

Reactivos adicionales son, por ejemplo, acetato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, terc-butóxido de potasio, fluoruro de cesio o fosfato de

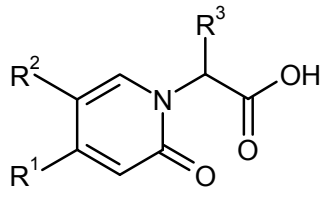
potasio, donde estos pueden estar presentes en solución acuosa; se prefieren reactivos adicionales tales como carbonato de potasio o solución de fosfato de potasio acuoso.

Solventes inertes son, por ejemplo, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, xileno o tolueno, o carboxamidas tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, sulfóxidos de alquilo tales como sulfóxido de dimetilo, o N-metilpirrolidona o acetonitrilo, o mezclas de los solventes con alcoholes tales como metanol o etanol y/o agua; se prefiere tetrahidrofurano dioxano o acetonitrilo.

Los compuestos de la fórmula (IV) conocidos, se pueden sintetizar a partir de los compuestos de partida correspondientes por procesos conocidos o se pueden preparar de forma análoga a los procesos descritos en la sección Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (VI) se conocen o se pueden sintetizar mediante procesos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de la fórmula (II) se conocen o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula

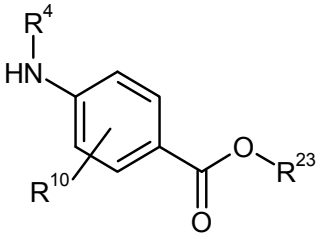


(III)

donde

$R^1$, $R^2$ y $R^3$ tienen el significado proporcionado anteriormente

con compuestos de la fórmula



(VII)

donde

$R^4$ y $R^{10}$ tienen el significado proporcionado anteriormente, y

$R^{23}$ representa metilo, etilo o terc-butilo,

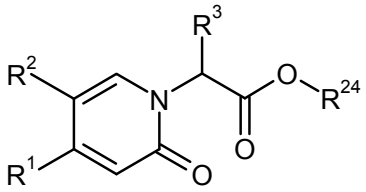
en presencia de un reactivo de deshidratación.

La reacción se realiza como se describe para el proceso [C].

Los compuestos de la fórmula (VII) conocidos, se pueden sintetizar a partir de los compuestos de partida correspondientes por procesos conocidos o se pueden preparar de forma análoga a los procesos descritos en la sección Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (III) se conocen o se pueden preparar

[E] haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula



(VIIIa)

donde

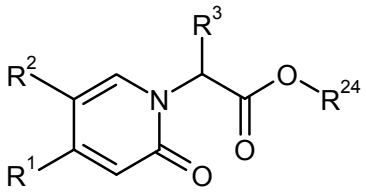
$R^1$, $R^2$ y $R^3$ tienen el significado proporcionado anteriormente, y

$R^{24}$ representa terc-butilo,

con un ácido,

o

[F] haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula



(VIIIb)

donde

$R^1$, $R^2$ y $R^3$ tienen el significado proporcionado anteriormente, y

$R^{24}$ representa metilo, etilo o bencilo,

con una base.

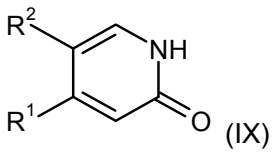
Los compuestos de las fórmulas (VIIIa) y (VIIIb) juntos forman el grupo de los compuestos de la fórmula (VIII).

La reacción de acuerdo con el proceso [E] se realiza como se describe para el proceso [A].

La reacción en el proceso [F] se realiza como se describe para el proceso [B].

Los compuestos de la fórmula (VIII) se conocen o se pueden preparar

[G] haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula

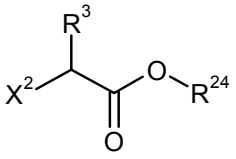


(IX)

donde

$R^1$ y $R^2$ tienen el significado proporcionado anteriormente

con compuestos de la fórmula



(X)

donde

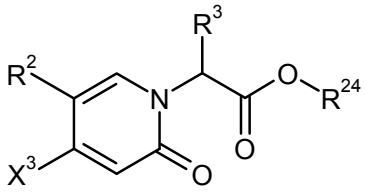
$R^3$ tiene el significado proporcionado anteriormente

$R^{24}$ representa metilo, etilo, bencilo o terc-butilo, y

$X^2$ representa cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi,

o

[H] haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula



(XI)

donde

$R^2$ y $R^3$ tienen el significado proporcionado anteriormente

$R^{24}$ representa metilo, etilo, bencilo o terc-butilo y

$X^3$ representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de la fórmula (VI) en condiciones de acoplamiento Suzuki.

La reacción de acuerdo con el proceso [G] generalmente se realiza en solventes inertes, opcionalmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta reflujo de los solventes a presión atmosférica.

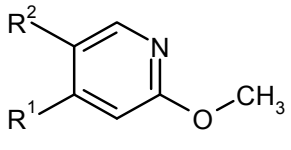
Los solventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como dietil éter, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, u otros solventes tales como, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de solventes, o mezclas de solventes con agua; se prefiere dimetilformamida.

Las bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de potasio, o carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, o terc-butóxido de potasio o terc-butóxido de sodio, hidruro de sodio o una mezcla de estas bases o una mezcla de hidruro de sodio y bromuro de litio; se prefiere carbonato de potasio o hidruro de sodio.

Los compuestos de la fórmula (X) se conocen o se pueden sintetizar mediante procesos conocidos a partir de los materiales de partida apropiados.

La reacción de acuerdo con el proceso [H] se realiza como se describe para el proceso [D].

Los compuestos de la fórmula (IX) se conocen o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula


(XII)

donde

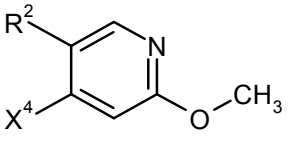
$R^1$ y $R^2$ tienen el significado proporcionado anteriormente

con clorhidrato de piridinio o bromhidrato de piridinio.

La reacción de generalmente se realiza en solventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de 80°C a 120°C a presión atmosférica.

Los solventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos tales como benceno, u otros solventes tales como nitrometano, dioxano, dimetilformamida, dimetil sulfóxido o acetonitrilo. También es posible usar mezclas de solventes. Se prefiere particularmente dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (XII) se conocen o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula


(XIII)

donde

$R^2$ tiene el significado proporcionado anteriormente y

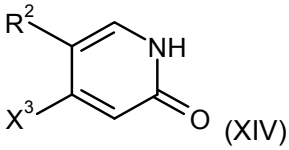
$X^4$ representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de la fórmula (VI) en condiciones de acoplamiento Suzuki.

La reacción se realiza como se describe para el proceso [D].

Los compuestos de la fórmula (XIII) se conocen o se pueden sintetizar mediante procesos conocidos a partir de los materiales de partida apropiados.

Los compuestos de la fórmula (XI) se conocen o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula


(XIV)

donde

$R^2$ tiene el significado proporcionado anteriormente y

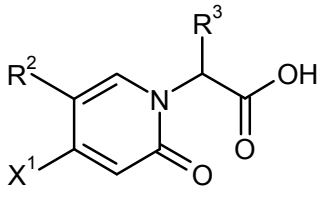
$X^3$ representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de la fórmula (X).

La reacción se realiza como se describe para el proceso [G].

Los compuestos de la fórmula (XIV) se conocen o se pueden sintetizar mediante procesos conocidos a partir de los materiales de partida apropiados.

Los compuestos de la fórmula (V) se conocen o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



(XV)

donde

$R^2$ y $R^3$ tienen el significado proporcionado anteriormente, y

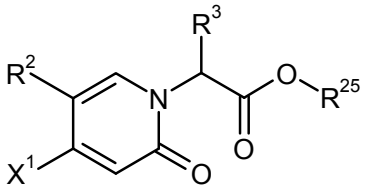
$X^1$ representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de la fórmula (IV) en presencia de un reactivo de deshidratación.

La reacción se realiza como se describe para el proceso [C].

Los compuestos de la fórmula (XV) se conocen o se pueden preparar

[I] haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula



(XVIa)

donde

$R^2$ y $R^3$ tienen el significado proporcionado anteriormente

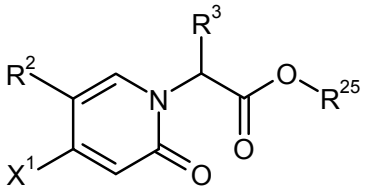
$R^{25}$ representa terc-butilo y

$X^1$ representa cloro, bromo o yodo,

con un ácido,

o

[J] haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula



(XVIb)

donde

$R^2$ y $R^3$ tienen el significado proporcionado anteriormente

$R^{25}$ representa metilo, etilo o bencilo y

$X^1$ representa cloro, bromo o yodo,

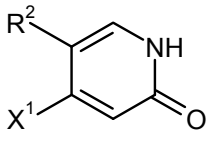
con una base.

Los compuestos de las fórmulas (XVIa) y (XVIb) juntos forman el grupo de los compuestos de la fórmula (XVI).

La reacción de acuerdo con el proceso [I] se realiza como se describe para el proceso [A].

La reacción de acuerdo con el proceso [J] se realiza como se describe para el proceso [B].

Los compuestos de la fórmula (XVI) se conocen o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula

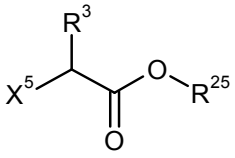

(XVII)

donde

$R^2$ tiene el significado proporcionado anteriormente y

$X^1$ representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de la fórmula


(XVIII)

donde

$R^3$ tiene el significado proporcionado anteriormente

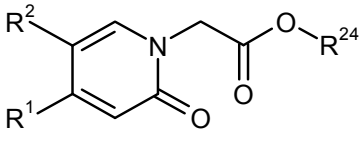
$R^{25}$ representa metilo, etilo, bencilo o terc-butilo, y

$X^5$ representa cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi.

La reacción se realiza como se describe para el proceso [G].

Los compuestos de la fórmula (XVII) y (XVIII) se conocen o se pueden sintetizar mediante procesos conocidos a partir de los materiales de partida apropiados.

En procesos alternativos, los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula


(XIX)

donde

$R^1$ y $R^2$ tienen el significado proporcionado anteriormente, y

$R^{24}$ representa metilo, etilo, bencilo o terc-butilo,

con compuestos de la fórmula

$$R^3—X^6 \qquad (XX)$$

donde

$R^3$ tiene el significado proporcionado anteriormente y

$X^6$ representa cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi o para-toluenosulfoniloxi

La reacción generalmente se realiza en solventes inertes, si corresponde en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de -78°C a temperatura ambiente a presión atmosférica.

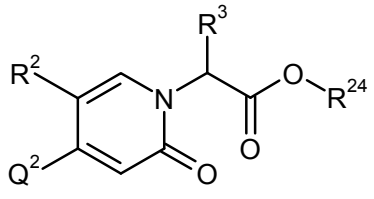
Los solventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como dietil éter, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, u otros solventes tales como, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de solventes, o mezclas de solvente con agua; se prefiere tetrahidrofurano.

Bases son, por ejemplo, terc-butóxido de potasio o terc-butóxido de sodio, hidruro de sodio, N-butillitio o amida de bis(trimetilsilil)litio, se prefiere amida de bis(trimetilsilil)litio.

Los compuestos de la fórmula (XIX) se conocen o se pueden sintetizar mediante los procesos descritos anteriormente, por ejemplo proceso [G], a partir de los materiales de partida apropiados.

Los compuestos de la fórmula (XX) se conocen o se pueden sintetizar mediante procesos conocidos a partir de los materiales de partida apropiados.

En procesos alternativos, los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula




(XXI)

donde

$R^2$ y $R^3$ tienen el significado proporcionado anteriormente

$R^{24}$ representa metilo, etilo, bencilo o terc-butilo y

$Q^2$ representa $–B(OH)_2$, un éster borónico, preferentemente boronato de pinacol, o $-BF_3^-K^+$,

con compuestos de la fórmula

$$R^1—X^7 \qquad (XXII)$$

donde

$R^1$ es como se define anteriormente, y

$X^7$ representa cloro, bromo o yodo,

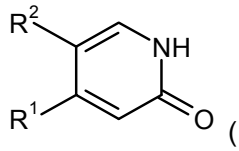
en condiciones de acoplamiento Suzuki.

La reacción se realiza como se describe para el proceso [D].

Los compuestos de la fórmula (XXI) se conocen o se pueden sintetizar mediante procesos conocidos a partir de los materiales de partida apropiados, por ejemplo a partir de compuestos de la fórmula (XI).

Los compuestos de la fórmula (XXII) se conocen o se pueden sintetizar mediante procesos conocidos a partir de los materiales de partida apropiados.

En procesos alternativos, los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula

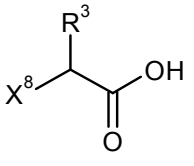


(IX)

donde

$R^1$ y $R^2$ tienen el significado proporcionado anteriormente

con compuestos de la fórmula



(XXIII)

donde

$R^3$ tiene el significado proporcionado anteriormente y

$X^8$ representa cloro, bromo o yodo.

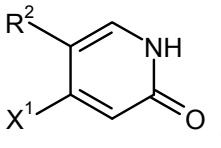
La reacción generalmente se realiza en solventes inertes, si corresponde en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de -10°C a 90°C a presión atmosférica.

Los solventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como dietil éter, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, u otros solventes tales como, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de solventes, o mezclas de solvente con agua; se prefiere tetrahidrofurano.

Bases son, por ejemplo, terc-butóxido de potasio o terc-butóxido de sodio, hidruro de sodio o amida de bis(trimetilsilil)litio o una mezcla de di-terc-butóxido de magnesio y terc-butóxido de potasio, se prefiere una mezcla de di-terc-butóxido de magnesio y terc-butóxido de potasio.

Los compuestos de la fórmula (XXIII) se conocen o se pueden sintetizar mediante procesos conocidos a partir de los materiales de partida apropiados.

En procesos alternativos, los compuestos de la fórmula (XV) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



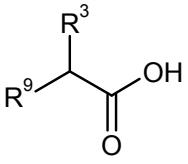
(XVII)

donde

$R^2$ tiene el significado proporcionado anteriormente y

$X^1$ representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de la fórmula



(XXIV)

donde

$R^3$ tiene el significado proporcionado anteriormente y

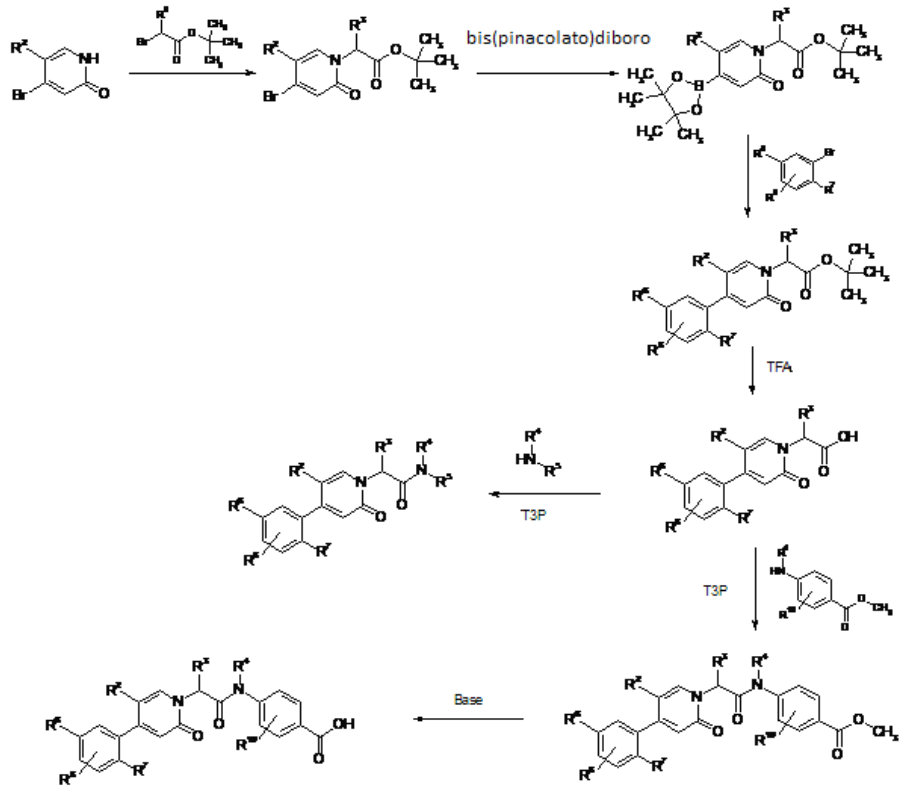
$X^9$ representa cloro, bromo o yodo.

La reacción se realiza como se describe para la reacción de compuestos de la fórmula (IX) con compuestos de la fórmula (XXIII).

Los compuestos de la fórmula (XXIV) se conocen o se pueden sintetizar mediante procesos conocidos a partir de los materiales de partida apropiados.

La preparación de los compuestos de partida y de los compuestos de la fórmula (I) se puede ilustrar mediante el esquema de síntesis a continuación.

**Esquema 1:**




Los compuestos de acuerdo con la invención tienen un espectro de actividad farmacológica útil impredecible y buen comportamiento farmacocinético, en particular una gran exposición a dicho compuesto en la sangre por encima de la concentración eficaz mínima dentro de un intervalo de dosificación dado. Dicho perfil da como resultado una relación mejorada del punto máximo al mínimo (cociente de concentración máxima a mínima) dentro de un intervalo de dosificación dado, que tiene la ventaja de que el compuesto se puede administrar menos frecuentemente y a una dosis significativamente menor para alcanzar un efecto. Son compuestos que influyen en la actividad proteolítica del factor de serina proteasa Xia (FXIa) y/o la serina proteasa calicreína plasmática (PK). Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben la escisión enzimática de sustratos, catalizados por FXIa y/o PK, que tiene funciones esenciales en la activación de coagulación sanguínea, en la agregación de plaquetas sanguíneas mediante reducción de la trombina necesaria para la activación de PAR-1 de las plaquetas, y en procesos inflamatorios, que implican particularmente un aumento en permeabilidad vascular.

Por lo tanto son adecuados para su uso como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad en humanos y animales.

La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular trastornos cardiovasculares, preferentemente trastornos trombóticos o tromboembólicos y/o complicaciones trombóticas o tromboembólicas, y/o trastornos oftálmicos, en particular de retinopatía diabética o edema macular, y/o trastornos inflamatorios, en particular los asociados con actividad de calicreína excesiva en plasma, tales como angioedema hereditaria (HAE) o trastornos inflamatorios crónicos, particularmente del intestino tal como enfermedad de Crohn.

Factor XIa (FXIa) es una enzima importante en el contexto de coagulación, que se puede activar por trombina y factor XIIa (FXIIa), y por lo tanto se puede implicar en dos procesos esenciales de coagulación: Es un componente central de la transición de inicio a amplificación y propagación de coagulación: en bucles de retroalimentación positivos, activos de trombina, además de factor V y factor VIII, también factor XI a factor XIa, por el cual factor IX se convierte en factor IXa, y, mediante el complejo factor IXa/factor VIIIa generado de esta forma, el factor X se activa y la formación de trombina a su vez se estimula altamente, lo que lleva a un fuerte crecimiento de trombos y estabilización del trombo.

Además, el factor XIa es un componente importante para el inicio intrínseco de coagulación. Además de la estimulación mediante el factor de tejido (TF), el sistema de coagulación se puede activar también particularmente en superficies cargadas negativamente, que incluyen no solo estructuras superficiales de células extranjeras (por ejemplo, bacterias) sino también superficies artificiales tales como prótesis vasculares, stents y circulación extracorporal. En la superficie, inicialmente el factor XII (FXII) se activa al factor XIIa (FXIIA) que activa posteriormente FXI, unido a superficies celulares, a FXIa. Esto lleva a activación adicional de la cascada de coagulación como se describe anteriormente.

Por el contrario, la generación de trombina en la fase de inicio permanece sin influenciar mediante activación de TF/factor VIIa y factor X y finalmente formación de trombina, la reacción fisiológica en lesiones vasculares. Esto podría explicar por qué no se encontraron prolongaciones de tiempos de sangrado en ratones con inactivación de FXIa, como en conejos y otras especies, con administración de inhibidor de FXIa. Esta baja tendencia de sangrado causada por la sustancia tiene mayor ventaja para uso en humanos, particularmente en pacientes con riesgo aumentado de sangrado.

Además, el factor XIIa también activa procalicreína en plasma con calicreína en plasma (PK) en el contexto de la activación intrínseca que, entre otros, en un bucle de potenciación, lleva a la activación adicional del factor XII, dando como resultado en general el inicio de la cascada de coagulación en superficies. Una actividad inhibidora de PK de un compuesto de acuerdo con la invención reduce así la coagulación mediante activación de superficie y entonces tiene un efecto anticoagulante. Una ventaja puede estar en la combinación de la actividad inhibidora de factor Xia y actividad inhibidora de PK que permite un efecto antitrombótico balanceado.

Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos o complicaciones que pueden surgir de la formación de coágulos.

Para el fin de la presente invención, los "trastornos trombóticos o tromboembólicos" incluyen trastornos que ocurren en la vasculatura arterial y venosa y que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la invención, en particular trastornos en las arterias coronarias del corazón, tales como síndrome coronario agudo (ACS), infarto de miocardio con elevación de segmento ST (STEMI) y sin elevación de segmento ST (no STEMI), angina pectoris estable, angina pectoris inestable, reoclusiones y restenosis después de intervenciones coronarias tales como angioplastia, implante de stents o bypass aortocoronario, pero también trastornos trombóticos o tromboembólicos en otros vasos que llevan a trastornos oclusivos arteriales periféricos, embolismos pulmonares, tromboembolismos venosos, trombos venosos, en particular en venas profundas en las piernas y venas en los riñones, ataques isquémicos transitorios y también ataque trombótico y ataque tromboembólico.

La estimulación de sistema de coagulación puede ocurrir por varias causas o trastornos asociados. En el contexto de intervenciones quirúrgicas, inmovilidad, confinamiento en

cama, infecciones, inflamación o cáncer o terapia de cáncer, entre otros, el sistema de coagulación puede estar altamente activado, y puede haber complicaciones trombóticas, en particular trombos venosos. Los compuestos de acuerdo con la invención por lo tanto son adecuados para la profilaxis de trombos en el contexto de intervenciones quirúrgicas en pacientes que padecen cáncer. Los compuestos de acuerdo con la invención por lo tanto también son adecuados para la profilaxis de trombos en pacientes con un sistema de coagulación activado, por ejemplo en las situaciones de estimulación descritas.

Los compuestos inventivos por lo tanto también son adecuados para la prevención y tratamiento de tromboembolismos cardiogénicos, por ejemplo isquemias cerebrales, apoplejía y tromboembolismos e isquemias sistémicos, en pacientes con arritmias cardiacas agudas, intermitentes o persistentes, por ejemplo fibrilación arterial, y en pacientes sometidos a cardioversión y también en pacientes con trastornos de la válvula cardiaca o con válvulas cardiacas artificiales.

Además, los compuestos inventivos son adecuados para el tratamiento y prevención de coagulación intravascular diseminado (DIC) que pueden ocurrir con relación a sepsis entre otros, pero también debido a intervenciones quirúrgicas, trastornos neoplásicos, quemaduras u otras lesiones y pueden llevar a daño grave a órganos a través de microtrombos.

Complicaciones tromboembólicas además ocurren en anemias hemolíticas microangiopáticas y por la sangre que entra en contacto con superficies extrañas en el contexto de circulación extracorporal tal como, por ejemplo, hemodiálisis, ECMO ("oxigenación de membrana extracorporal"), LVAD ("dispositivo de asistencia ventricular") y métodos similares, fístulas AV, prótesis vasculares y de válvula cardiaca.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos que implican formación de microcoágulos o depósitos de fibrina en vasos sanguíneos cerebrales que pueden llevar a trastornos de demencia tañes como demencia vascular o enfermedad de Alzheimer. Aquí, el coágulo puede contribuir al trastorno mediante oclusiones y mediante la unión de otros factores relevantes de la enfermedad.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados en particular para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos donde, además del componente pre-coagulante, el componente pro-inflamatorio también cumple una función esencial. El potenciamiento mutuo de coagulación e inflamación en particular se puede evitar por los compuestos de acuerdo con la invención, entonces decisivamente se reduce la probabilidad de complicaciones trombóticas. En este caso, el componente inhibidor del factor Xia (mediante inhibición de producción de trombina) y el componente inhibidor de PK pueden contribuiral efecto anticoagulante y antiinflamatorio (por ejemplo, mediante bradquinina).

Las quininas generadas por medio de calicreína en plasma tienen entre otros una función causativa en la evolución de trastornos intestinales inflamatorios crónicos (CID). Su efecto proinflamatorio mediante activación de receptores de bradiquinina induce y potencia la evolución de la enfermedad. Estudios en pacientes con enfermedad de Crohn muestran una correlación entre la concentración de calicreína en el epitelio intestinal y el grado de inflamación intestinal. La activación del sistema de calicreína-quinina asimismo se observa en estudios de animales experimentales. La inhibición de síntesis de bradiquinina por inhibidores de calicreína por consiguiente se puede usar también para profilaxis y/o terapia de trastornos intestinales inflamatorios crónicos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para inhibir crecimiento tumoral y la formación de metástasis, y también para la profilaxis y/o tratamiento de complicaciones tromboembólicas, tales como, por ejemplo,

tromboembolismos venosos, para pacientes tumorales, en particular los sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores o quimio o radioterapia.

Además, los compuestos inventivos también son adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de hipertensión pulmonar.

En el contexto de la presente invención, el término "hipertensión pulmonar" incluye hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar asociada con trastornos del corazón izquierdo, hipertensión pulmonar asociado con trastornos pulmonares y/o hipoxia e hipertensión pulmonar debido a tromboembolismos crónicos (CTEPH).

"Hipertensión arterial pulmonar" incluye hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH, antes denominada también hipertensión pulmonar primaria), hipertensión arterial pulmonar familiar (FPAH) e hipertensión arterial pulmonar asociada (APAH), que está asociada con colagenosas, shunt vitia pulmonar sistémico congénito, hipertensión portal, infecciones de VIH, la ingesta de determinados fármacos y medicamentos, con otros trastornos (trastornos de tiroides, trastornos de almacenamiento de glicógenos, Morbus Gaucher, teleangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativas, esplenectomía), con trastornos que tienen una contribución venosa/capilar significativa, tal como trastorno pulmonar-venoocclusiva y haemangiomatosis pulmonar-capilar, y también hipertensión pulmonar neonatal.

Hipertensión pulmonar asociada con trastornos del corazón izquierdo incluye un atrio o ventrículo izquierdo enfermo y defectos de válvula mitral o aorta.

Hipertensión pulmonar asociada con trastornos pulmonares y/o hipoxia incluye trastornos pulmonares obstructivos crónicos, trastorno pulmonar intersticial, síndrome apnea del sueño, hipoventilación alveolar, enfermedad de altura crónica y defectos inherentes.

Hipertensión pulmonar debido a tromboembolismos crónicos (CTEPH) comprende la oclusión tromboembólica de arterias pulmonares próximas, la oclusión tromboembólica de arterias pulmonares distales y embolismos pulmonares no trombóticas (tumor parásitos, cuerpos extraños).

La presente invención además proporciona el uso de los compuestos inventivos para producción de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de hipertensión pulmonar asociado con sarcoidosis, histiocitosis X y linfangiomatosis.

Además, las sustancias de acuerdo con la invención también son útiles para el tratamiento de fibrosis pulmonar y hepática.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de coagulación intravascular diseminada en el contexto de una enfermedad infecciosa, y/o de síndrome inflamatorio sistémico (SIRS), disfunción de órgano séptica, falla de órgano séptica y falla multiórgano, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), choque séptico y/o falla de órgano séptica.

En el transcurso de una infección, puede haber una activación generalizada del sistema de coagulación (coagulación intravascular diseminada o coagulopatía de consumo, denominada aquí “DIC”) con microtrombosis en varios órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. Además, puede haber daño endotelial con permeabilidad aumenta de los vasos y difusión de fluido y proteínas en el espacio extravasal. A medida que la infección avanza, puede haber una falla de un órgano (por ejemplo falla renal, falla hepática, falla respiratoria, déficits nerviosos centrales y falla cardiovascular) o falla multiórgano.

En el caso de DIC, existe una activación masiva del sistema de coagulación en la superficie de células endoteliales dañadas, las superficies de cuerpos extrañas o tejido extravascular reticulado. Como consecuencia, existe coagulación en vasos pequeños de varios órganos con hipoxia y posterior disfunción de órgano. Un efecto secundario es el consumo de factores de coagulación (por ejemplo factor X, protrombina y fibrinógeno) y plaquetas, que reduce la coagulabilidad de la sangre y puede dar como resultado un gran sangrado.

Compuestos de acuerdo con la invención que inhiben calicreína en plasma sola o en combinación con factor Xia, también son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos en el transcurso de cual está implicada calicreína en plasma. Además de la actividad anticoagulante, calicreína en plasma es una proteasa de liberación de bradiquinina importante que, en otros, lleva así a permeabilidad endotelial aumentada. Los compuestos por lo tanto se pueden usar para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos que implican formaciones de edemas tales como trastornos oftálmicos, en particular, retinopatía diabética o edema macular o angioedema hereditario.

"Trastornos oftálmicos" en el contexto de la presente invención incluye en particular trastornos tales como retinopatía diabética, edema macular diabética (DME), edema macular, edema macular asociada con oclusión venosa retiniana, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), neovascularización coroidea (CNV), membranas neovasculares coroideas (CNVM), edema macular cistoide (CME), membrana epirretinianas (ERM) y perforaciones maculares, neovascularización coroidea asociada con miopía, rayas angioides, rayas vasculares, desprendimiento de retina, cambios atróficos del epitelio pigmentario retinal, cambios hipertróficos del epitelio pigmentario retinal, oclusión venosa retiniana, oclusión venosa retiniana coroidea, retinitis pigmentosa, enfermedad de Stargardt, retinopatía de prematuridad, glaucoma, trastornos oculares inflamatorios tales como uveítis, escleritis o endoftalmitis, cataratas, anomalías de refracción tales como miopía, hipermetropía o astigmatismo y queratocono, trastornos del ojo anterior tales como angiogénesis corneal como sequela de, por ejemplo, keratitis, transplante de córnea o queratoplastia, angiogénesis corneal como sequela de hipoxia (por ejemplo uso excesivo de lentes de contacto), pterigión conjuntivo, edema subcorneal y edema intracorneal.

Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la profilaxis primaria de trastornos trombóticos o tromboembólicos y/o trastornos inflamatorios y/o trastornos con permeabilidad vascular aumentada en pacientes en los cuales las mutaciones génicas llevan a actividad potenciada de las enzimas, o niveles aumentados de los zimógenos y estos se establecen mediante pruebas/mediciones relevantes de la actividad enzimática o concentraciones de zimógenos.

La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, especialmente los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención además proporciona el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, especialmente los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención además proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, especialmente los trastornos mencionados anteriormente, usando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

La presente invención además proporciona los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, especialmente los trastornos mencionados anteriormente, usando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

En particular la presente invención proporciona los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos trombóticos o tromboembólicos usando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención y uno o más compuestos activos adicionales.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar para prevenir coagulación ex vivo, por ejemplo para la protección de órganos a ser transplantados contra daño de órganos provocado por formación de coágulos y para proteger el receptor de órganos contra tromboembolias del órgano transplantado, para conservar productos de la sangre y plasma, para limpiar/pretratar catéteres y otros auxiliares e instrumentos médicos, para recubrir superficies sintéticas de otros auxiliares e instrumentos médicos usados in vivo o ex vivo o para muestras biológicas que pueden comprender factor Xia o calicreína en plasma.

La presente invención proporciona además un método para prevenir la coagulación de sangre in vitro, en particular en sangre depositada o muestras biológicas que pueden comprender factor Xia o calicreína en plasma o ambas enzimas, dicho método está caracterizado en cuanto se agrega una cantidad eficaz como anticoagulante del compuesto de acuerdo con la invención.

La presente invención además proporciona medicamentos que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención y uno o más compuestos activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos mencionados anteriormente. Ejemplos preferidos de compuestos activos adecuados para combinaciones incluyen:

- sustancias para la reducción de lípidos, especialmente inhibidores de reductasa HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A), por ejemplo lovastatina (Mevacor), simvastatina (Zocor), pravastatina (Pravachol), fluvastatina (Lescol) y atorvastatina (Lipitor);

productos terapéuticos/vasodilatadores coronarios, especialmente inhibidores ACE (enzima convertidora de angiotensina), por ejemplo captopril, lisinopril, enalapril, ramipril, cilazapril, benazepril, fosinopril, quinapril perindopril, o antagonistas del receptor AII (angiotensina II), por ejemplo embusartán, losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán y temisartán, o antagonistas del adrenoceptor, por ejemplo carvedilol, alprenolol, bisoprolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol y timolol, o antagonistas de alfa-1-adrenoceptor, por ejemplo prazosina, bunazosina, doxazosina y terazosina, o diuréticos, por ejemplo hidroclorotiazida, furosemida, bumetanida, piretanida, torasemida, amilorida y dihidralazina, o bloqueadores de canales de calcio, por ejemplo verapamil y diltiazem, o derivados de dihidropiridina, por ejemplo nifedipin (Adalat) y nitrendipina (Bayotensin), o preparaciones nitro, por ejemplo isosorbida 5-mononitrato, isosorbida dinitrato y glicerol trinitrato, o sustancias que provocan un aumento en monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), por ejemplo estimuladores de guanilato ciclasa soluble, por ejemplo riociguat;

- activadores de plasminógeno (thrombolíticos/fibrinolíticos) y compuestos que fomentan trombólisis/fibrinólisis tales como inhibidores del inhibidor activador de plasminógeno (inhibidores PAI) o inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (inhibidores TAFI) tales como, por ejemplo activado de plasminógeno tisular (t-PA, por ejemplo Actilyse®), estreptocinasa, reteplasa y urocinasa o sustancias moduladoras de plasminógeno que provocan formación aumentada de plasmina;

- sustancias anticoagulantes (anticoagulantes) tales como, por ejemplo, heparina (UFH), heparinas de bajo peso molecular (LMW), por ejemplo tinzaparina, certoparina, parnaparina, nadroparina, ardeparina, enoxaparina, reviparina, dalteparina, danaparoid, semuloparina (AVE 5026), adomiparina (M118) y EP-42675/ORG42675;
- inhibidores de trombina directos (DTI) tales como, por ejemplo, Pradaxa (dabigatrán), atecegatrán (AZD-0837), DP-4088, SSR-182289A, argatrobán, bivalirudina y tanogitrán (BIBT-986 y profármaco BIBT-1011), hirudina;
- inhibidores de factor Xa directos tales como, por ejemplo, rivaroxaban, apixaban, edoxaban (DU-176b), betrixaban (PRT-54021), R-1663, darexaban (YM-150), otamixaban (FXV-673/RPR-130673), letaxaban (TAK-442), razaxaban (DPC-906), DX-9065a, LY-517717, tanogitran (BIBT-986, profármaco: BIBT-1011), idraparinux y fondaparinux,
- sustancias que inhiben la agregación de plaquetas (inhibidores de agregación de plaquetas, inhibidores de agregacón de trombocitos), tales como por ejemplo ácido acetilsalicílico (tales como, por ejemplo, aspirina), antagonistas P2Y12 tales como, por ejemplo, ticlopidina (Ticlid), clopidogrel (Plavix), prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, antagonistas PAR-1 tales como, por ejemplo, vorapaxar, antagonistas PAR-4, antagonistas EP3 tales como, por ejemplo, DG041;
- inhibidores de adhesión de plaquetas tales como antagonistas GPVI y/o GPIb tales como, por ejemplo, Revacept o caplacizumab;
- antagonistas del receptor de fibrinógenos (antagonistas de glicoproteína-IIb/IIIa), por ejemplo abciximab, eptifibatida, tirofiban, lamifiban, lefradafiban y fradafiban;
- proteína activada humana recombinante human C tal como, por ejemplo, Xigris o trombomudulina recombinante;
- y también antiarrítmicos;
- inhibidores de sendas de señales de VEGF y/o PDGF tales como, por ejemplo, aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, KH-902, pegaptanib, ramucirumab, escualamina o bevasiranib, apatinib, axitinib, brivanib, cediranib, dovitinib, lenvatinib, linifanib, motesanib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, vandetanib, vatalanib, Vargatef y E-10030;
- inhibidores de sendas de señal de angiopoyetina-Tie tales como, por ejemplo, AMG386;
- inhibidores de receptor Tie2 tirosina cinasa;
- inhibidores de sendas de señal de integrina tales como, por ejemplo, volociximab, cilengitida y ALG1001;
- inhibidores de las sendas de señal PI3K-Akt-mTor tales como, por ejemplo, XL-147, perifosina, MK2206, sirolimus, temsirolimus y everolimus;
- corticosteroides tales como, por ejemplo, anecortave, betametasona, dexametasona, triamcinolona, fluocinolona y fluocinolona acetonida;
- inhibidores de senda de señal ALK1-Smad1/5 tales como, por ejemplo, ACE041;
- inhibidores de ciclooxigenasa tales como, por ejemplo, bromfenac y nepafenac;
- inhibidores del sistema de calicreína-quinina tales como, por ejemplo, safotibant y ecallantida;

- inhibidores de senda de señal esfingosina 1-fosfato tales como, por s-onepcizumab;
- inhibidores del receptor de complemento C5a tal como, por ejemplo, culizumab;
- inhibidores del receptor de 5HT1a tal como, por ejemplo, tandosporina;
- inhibidores de la senda de señal Ras-Raf-Mek-Erk; inhibidores de la sendas de señal MAPK; inhibidores de las sendas de señal FGF; inhibidores de proliferación celular endotelial; compuestos activos inductores de apoptosis;
- terapia fotodinámica que consiste en un compuesto activo y la acción de luz, el compuesto activo es, por ejemplo, verteporfin.

"Combinaciones" para los fines de la invención se refieren no solo a formas de dosificación que contienen todos los componentes (llamadas combinaciones fijas) y paquetes de combinación que contienen los componentes separados entre sí, pero también componentes que se administrar simultánea o secuencialmente, siempre que se usen para la profilaxis y/o tratamiento de la misma enfermedad. Asimismo es posible combinar dos o más ingredientes activos entre sí, lo que quiere decir que cada uno está así en combinaciones de dos componentes o de múltiples componentes.

Los compuestos de la invención pueden actuar sistemática y/o localmente. Con este fin, se pueden administrar de forma adecuada, por ejemplo por la vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva u ótica, o como un implante o stent.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

Formas de administración adecuadas para administración oral son las que funcionan de acuerdo con la técnica previa y administran los compuestos inventivos rápidamente y/o de forma modificada, y que contienen los compuestos inventivos en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos que son insolubles o se disuelven con un retraso, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se desintegran rápidamente en la boca, o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pastillas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral se puede lograr evitando un paso de resorción (por ejemplo por una vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una resorción (por ejemplo por una vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutaánea o intraperitoneal). Formas de administración adecuadas para administración parenteral incluyen preparaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Son adecuadas para administración (tópica) extraocular son formas de administración que operan de acuerdo con la técnica previa, que liberan el compuesto activo rápidamente y/o de forma modificada o forma controlada y que contienen el compuesto activo en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta tal como, por ejemplo, gotas para los ojos, aerosoles y lociones (por ejemplo, soluciones, suspensiones, sistemas vesiculares/coloidales, emulsiones, aerosoles), polvos para gotas de ojos, aerosoles y lociones (por ejemplo, compuesto activo molido, mezclas, liofilisados, compuestos activos precipitados), preparaciones para ojos semisólidas (por ejemplo hidrogeles, hidrogeles en el lugar, cremas y ungüentos), insertos para ojos (preparaciones semisólidas y sólidas, por ejemplo, bioadhesivos, películas/obleas, comprimidos, lentes de contacto).

Administración intraocular incluye, por ejemplo, administración intravítrea, subretiniana, subescleral, intracoroide, subconjuntiva, retrobulbar y subtenon. Son adecuadas para administración intraocular son formas de administración que operan de acuerdo con la técnica previa, que liberan el compuesto activo rápidamente y/o de forma modificada o forma controlada y que contienen el compuesto activo en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta tal como, por ejemplo, preparaciones para inyección y concentrados para preparaciones para inyección (por ejemplo soluciones, suspensiones, sistemas vesiculares/coloidales, emulsiones), polvos para preparaciones para inyección (por ejemplo, compuesto activo molido, mezclas, liofilisados, compuesto activo precipitado), geles para preparaciones para inyección (preparaciones semisólidas, por ejemplo, hidrogeles, hidrogeles en el lugar) e implantes (preparaciones sólidas, por ejemplo, implantes biodegradables y no biodegradables, bombas implantables).

Se prefiere administración oral o, en el caso de trastornos oftalmológicos, administración extraocular e intraocular.

Formas de administración adecuadas para otras vías de administración son, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (que incluyen inhaladores de polvo, nebulizadores) gotas nasales, soluciones o aerosoles; comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos absorbentes, implantes y stents.

Los compuestos de la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto se puede lograr de manera conocida, propiamente dicho, mezclando con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen portadores (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo, polietilen glicoles líquidos), emulsionantes y agentes de dispersión o humectación (por ejemplo dodecilsulfato sodio, polioxisorbitán oleato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/o olor.

La presente invención además proporciona medicamentos que comprenden al menos un compuesto inventivo, preferentemente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados no tóxicos inertes, y el uso de estos para los fines mencionados.

En el caso de administración parenteral, se ha descubierto en general que es ventajosa para administrar cantidades de alrededor de 5 a 250 mg cada 24 horas para alcanzar resultados efectivos. En el caso de administración oral, la cantidad es alrededor de 5 a 500 mg cada 24 horas.

A pesar de esto, puede ser necesario, si corresponde, desviarse de las cantidades especificadas, específicamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual hacia el ingrediente activo, tipo de formulación, y tiempo o intervalo de administración.

Salvo que se especifique lo contrario, los porcentajes en las pruebas y ejemplos a continuación son porcentajes en peso; partes son partes en peso. Las relaciones de solvente, relaciones de dilución y datos de concentración para los líquidos/soluciones líquidas se basan en cada caso sobre volumen. "p/v" se refiere a “peso/volumen". Por ejemplo, "10% p/v" se refiere a: 100 ml de solución o suspensión comprenden 10 g de sustancia.

**A) Ejemplos**

Abreviaturas:

| | |
|---|---|
| Boc | *terc*-butiloxicarbonilo |
| brs o br s | singulete amplio (en NMR) |
| Ej. | Ejemplo |
| d | día(s), doblete (en NMR) |
| TLC | cromatografía de capa fina |
| DCM | diclorometano |
| DCI | ionización química directa (en MS) |
| dd | doblete de dobletes (en NMR) |
| DIC | *N,N'*-diisopropilcarbodiimida |
| DIEA | *N,N*-diisopropiletilamina |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DMF | *N,N*-dimetilformamida |
| DMSO | dimetil sulfóxido |
| eq. | equivalente(s) |
| ESI | ionización por electropulverización (en MS) |
| h | hora(s) |
| HATU | *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato |
| HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión |
| HV | alto vacío |
| LC/MS | espectroscopía de masa acoplada a cromatografía líquida |
| LDA | diisopropilamida de litio |
| m | multiplete (en NMR) |
| min | minuto(s) |
| MS | espectroscopía de masas |
| NMR | espectroscopía por resonancia magnética nuclear |
| Oxima | hidroxiiminocianoacetato de etilo |
| q | cuarteto (en NMR) |
| cuant. | cuantitativo |
| quin | quinteto (en NMR) |
| RP | fase inversa (en HPLC) |

| | |
|---|---|
| TA | temperatura ambiente |
| $R_t$ | tiempo de retención (en HPLC) |
| s | singulete (en NMR) |
| sxt | sexteto (en NMR) |
| SFC | cromatografía de fluido supercrítico (con dióxido de carbono supercítico como fase móvil) |
| t | triplete (en NMR) |
| THF | tetrahidrofurano |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| T3P | 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido |

Métodos HPLC, LC-MS y GC:

Método 1: Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico de 99% de resistencia, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico de 99% de resistencia; gradiente: 0,0 min 90% A → 1,2 min 5% A → 2,0 min 5% A; horno: 50°C; velocidad de flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 208–400 nm.

Método 2: Instrumento: Sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico de 99% de resistencia, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico de 99% de resistencia; gradiente: 0,0 min 95% A → 6,0 min 5% A → 7,5 min 5% A; horno: 50°C; velocidad de flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 210–400 nm.

Método 3: Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ 50 mm x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico de 50% de resistencia, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico de 50% de resistencia; gradiente: 0,0 min 97% A → 0,5 min 97% A → 3,2 min 5% A → 4,0 min 5% A; horno: 50°C; velocidad de flujo: 0,3 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 4: Instrumento MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; instrumento HPLC: Agilent serie 1100; columna: YMC-Triart C18 3µ 50 mm x 3 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 100% A → 2,75 min 5% A → 4,5 min 5% A; horno: 40°C; velocidad de flujo: 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 5: Instrumento MS: Waters (Micromass) QM; instrumento HPLC: Agilent serie 1100; columna: Agient ZORBAX Extend-C18 3,0 mm x 50 mm 3,5 micrones; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98% A → 0,2 min 98% A → 3,0 min 5% A → 4,5 min 5% A; horno: 40°C; velocidad de flujo: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 6: Instrumento MS: Waters (Micromass) ZQ; instrumento HPLC: Agilent serie 1100; columna: Agient ZORBAX Extend-C18 3,0 mm x 50 mm 3,5 micrones; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98% A → 0,2 min 98% A → 3,0 min 5% A → 4,5 min 5% A; horno: 40°C; velocidad de flujo: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 7: Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; velocidad de flujo de helio constante: 1,20 ml/min; horno: 60°C; entrada: 220°C; gradiente 60°C, 30°C/min → 300°C (mantenido durante 3,33 min).

Método 8: Instrumento: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 mm x 2,1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico de 99% de resistencia, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico de 99% de resistencia; gradiente: 0,0 min 90% A → 0,3 min 90% A → 1,7 min 5% A → 3,0 min 5% A; horno: 50°C; velocidad de flujo: 1,20 ml/min; detección UV: 205-305 nm.

Método 9: Instrumento: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35MS, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; velocidad de flujo de helio constante: 1,20 ml/min; horno: 60°C; entrada: 220°C; gradiente 60°C, 30°C/min → 300°C (mantenido durante 3,33 min).

Método 10: Tipo instrumento MS: Thermo Scientific FT-MS; tipo instrumento UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; columna: Waters, HSST3, 2,1 mm x 75 mm, C18 1,8 µm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01% ácido fórmico; fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0,01% ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10% B → 2,5 min 95% B → 3,5 min 95% B; horno: 50°C; velocidad de flujo: 0,90 ml/min; detección UV: 210 nm/ Optimum Integration Path 210-300 nm.

Método 11: Instrumento MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; instrumento Waters UPLC Acquity; columna: Waters BEH C18 1,7 µ 50 mm x 2,1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,01 mol de formiato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 95% A → 0,1 min 95% A → 2,0 min 15% A → 2,5 min 15% A→ 2,51 min 10% A → 3,0 min 10% A; horno: 40°C; velocidad de flujo: 0,5 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 12: Instrumento: SHIMADZU LCMS: Detector UFLC 20-AD y LCMS 2020 MS (fuente de iones por electropulverización (ESI): análisis entre m/z 90-900 usando un tiempo de análisis de 0,7 s); columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 mm x 50 mm; gradiente lineal: 95% A (A: 0,05% TFA en agua) a 100% B (B: 0,05% TFA en acetonitrilo) durante 2,2 min con un tiempo de ejecución total de 3,6 min; temperatura de columna: 40°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 190–400 nm.

Método 13: Instrumento: SHIMADZU LCMS: Detector UFLC 20-AD y LCMS 2020 MS (fuente de iones por electropulverización (ESI): análisis entre m/z 90-900 usando un tiempo de análisis de 0,5-1,0 s); columna: Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 mm x 50 mm; gradiente lineal: 95% A (A: 0,05% TFA en agua) a 100% B (B: 0,05% TFA en acetonitrilo) durante 1,0 min con un tiempo de ejecución total de 2,0 min; temperatura de columna: 40°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 190–400 nm.

Método 14: Instrumento: SHIMADZU LCMS: Detector UFLC 20-AD y LCMS 2020 MS (fuente de iones por electropulverización (ESI): análisis entre m/z 90-900 usando un tiempo de análisis de 0,5-1,0 s); columna: Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 mm x 50 mm; gradiente lineal: 95% A (A: 0,05% TFA en agua) a 100% B (B: 0,05% TFA en acetonitrilo) durante 2,1 min con un tiempo de ejecución total de 3,0 min; temperatura de columna: 40°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 190–400 nm.

Método 15: Instrumento: SHIMADZU LCMS: Detector UFLC 20-AD y LCMS 2020 MS (fuente de iones por electropulverización (ESI): análisis entre m/z 90-900 usando un tiempo de análisis de 0,5-1,0 s); columna: Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 mm x 50 mm; gradiente lineal: 95% A (A: 0,05% TFA en agua) a 95% B (B: 0,05% TFA en acetonitrilo) durante 2,0 min con un tiempo de ejecución total de 3,0 min; temperatura de columna: 40°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 190–400 nm.

Método 16: Instrumento: SHIMADZU LCMS: Detector UFLC 20-AD y LCMS 2020 MS

(fuente de iones por electropulverización (ESI): análisis entre m/z 90-900 usando un tiempo de análisis de 0,5-1,0 s); columna: CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 mm x 50 mm; gradiente lineal: 95% A (A: 0,09% ácido fórmico en agua) a 100% B (B: 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo) durante 1,2 min con un tiempo de ejecución total de 2,0 min; temperatura de columna: 40°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 190–400 nm.

Método 17: Instrumento: SHIMADZU LCMS: Detector UFLC 20-AD y LCMS 2020 MS (fuente de iones por electropulverización (ESI): análisis entre m/z 90-900 usando un tiempo de análisis de 0,5-1,0 s); columna: CORTECS C18, 2,7 µm, 2,1 mm x 50 mm; gradiente lineal: 95% A (A: 0,09% ácido fórmico en agua) a 95% B (B: 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo) durante 2,0 min con un tiempo de ejecución total de 3,0 min; temperatura de columna: 40°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 190–400 nm.

Método 18: Instrumento: SHIMADZU LCMS: Detector UFLC 20-AD y LCMS 2020 MS (fuente de iones por electropulverización (ESI): análisis entre m/z 90-900 usando un tiempo de análisis de 0,5-1,0 s); columna: Ascentis C18, 2,7 µm, 2,1 mm x 50 mm; gradiente lineal: 95% A (A: 0,05% TFA en agua) a 100% B (B: 0,05% TFA en acetonitrilo) durante 1,1 min con un tiempo de ejecución total de 2,0 min; temperatura de columna: 45°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 190–400 nm.

Método 19: Instrumento: SHIMADZU LCMS: Detector UFLC 20-AD y LCMS 2020 MS (fuente de iones por electropulverización (ESI): análisis entre m/z 90-900 usando un tiempo de análisis de 0,5-1,0 s); columna: Ascentis C18, 2,7 µm, 2,1 mm x 50 mm; gradiente lineal: 95% A (A: 0,05% TFA en agua) a 100% B (B: 0,05% TFA en acetonitrilo) durante 1,2 min con un tiempo de ejecución total de 2,0 min; temperatura de columna: 40°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 190–400 nm.

Método 20: columna: Ascentis Express C18, 2,7 µm, 2,1 mm x 50 mm; gradiente lineal: 50% A (A: 0,05% TFA en agua) a 95% B (B: 0,05% TFA en acetonitrilo) durante 3,0 min con un tiempo de ejecución total de 4,0 min; temperatura de columna: 40°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min.

Método 21: Instrumento: ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL; Gerätetyp HPLC: Agilent 1200SL; columna: Agilent, POROSHELL 120, 3 mm x 150 mm, SB – C18 2,7 µm; fase móvil A: 1 l Wasser + 0,1% ácido trifluoroacético; fase móvil B: 1 l acetonitrilo + 0,1% ácido trifluoroacético; gradiente: 0,0 min 2% B → 0,3 min 2% B → 5,0 min 95% B → 10,0 min 95% B; horno: 40°C; velocidad de flujo: 0,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 22: Instrumento: SHIMADZU LCMS: Detector UFLC 20-AD y LCMS 2020 MS (fuente de iones por electropulverización (ESI): análisis entre m/z 90-900 usando un tiempo de análisis de 0,5-1,0 s); columna: CORTECS-C18, 2,7 µm, 2,1 mm x 50 mm; gradiente lineal: 95% A (A: 0,1% TFA en agua) a 95% B (B: 0,1% TFA en acetonitrilo) durante 2,0 min con un tiempo de ejecución total de 3,0 min; temperatura de columna: 40°C; velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 190–400 nm.

Método 23: Instrumento: SHIMADZU LCMS: Detector UFLC 20-AD y LCMS 2020 MS (fuente de iones por electropulverización (ESI): análisis entre m/z 90-900 usando un tiempo de análisis de 0,5-1,0 s); columna: Poroshell HPH-C18, 2,7 µm, 3,0 mm x 50 mm; gradiente lineal: 90% A (A: 5 mM bicarbonato de amonio en agua) a 95% B (B: acetonitrilo) durante 1,1 min con un tiempo de ejecución total de 1,8 min; temperatura de columna: 45°C; velocidad de flujo: 1,2 ml/min; detección UV: 190–400 nm.

Microondas: El reactor de microondas usado fue un instrumento de "modo simple" del tipo Emrys™ Optimizer.

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención se purifican por HPLC preparativa por los métodos antes descritos donde los eluyentes contienen aditivos, por ejemplo ácido

trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener en forma de sal, por ejemplo como sal de trifluoroacetato, formiato o amonio, si los compuestos de acuerdo con la invención contienen una funcionalidad suficientemente básica o ácida. Dicha sal se puede convertir en la base o ácido libre correspondiente por varios métodos conocidos por un experto en la técnica.

En el caso de intermedios de síntesis y ejemplos de procesamiento de la invención descritos a continuación, cualquier compuesto especificado en la forma de una sal o la base o ácido correspondiente es generalmente una sal de composición estequiométrica exacta desconocida, como se obtiene por el proceso de preparación y/o purificación correspondiente. Salvo que se especifique en más detalle, adiciones a nombres y fórmulas estructurales, tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio" o "x HCl", "x $CF_3COOH$", "x $Na^+$" por lo tanto no se deberán entender en un sentido estequiométrico en el caso de dichas sales, pero tienen meramente carácter descriptivo con respecto a los componentes formadores de sales presentes en esta.

Esto se aplica por consiguiente si los intermedios de síntesis o ejemplos de procesamiento o sales de estos se obtuvieron en la forma de solvatos, por ejemplo hidratos, de composición estequiométrica desconocida (si son de un tipo definido) por los procesos de preparación y/o purificación descritos.

Compuestos de partida

Método general 1A: Preparación de un ácido borónico

A -78°C, se agregó diisopropilamida de litio (2 M en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno) a una solución del derivado de pridina apropiado en tetrahidrofurano (alrededor de 3 ml/mmol), la mezcla se agitó durante 2 a 4 h y luego se agregó rápidamente borato de triisopropilo. La mezcla de reacción se mantuvo a -78°C durante otras 2 a 3 h y luego se descongeló lentamente a TA durante la noche. Después de la adición de agua, se retiró el tetrahidrofurano a presión reducida y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (2M), lo que resulta generalmente en la formación de un precipitado que se filtró, se lavó con agua y se secó. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y concentraron a presión reducida.

Método general 2A: Acoplamiento Suzuki

En un matraz que se secó por calentamiento y se enjuagó con argón, se cargó inicialmente 1,0 eq. de los ácidos borónicos apropiados, 1,0 eq. del bromuro de arilo o yoduro de arilo, 3,0 eq. de carbonato de potasio y 0,1 eq. de aducto de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) cloruro/monodiclorometano o tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0). El matraz luego se evacuó tres veces y en cada caso se ventiló con argón. Se agregó dioxano (alrededor de 6 ml/mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante una cantidad de horas hasta alcanzar una conversión sustancialmente completa. Se filtró luego la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se agregó agua al residuo. Después de la adición de acetato de etilo y la separación de fases, la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto luego se purificó por cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método general 3A: Escisión de metoxipiridina

Se agregó 20 eq. de clorhidrato de piridinio a una solución de la metoxipiridina apropiada en dimetilformamida (10-12,5 ml/mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante una cantidad de horas a días, posiblemente se agrega además clorhidrato de piridinio o bromhidrato de piridinio, hasta alcanzar una conversión sustancialmente completa. Posteriormente, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con agua. El precipitado formado se filtró, lavó con agua y se secó a presión reducida.

Método general 4A: *N*-alquilación de derivados de 2-piridinona con los derivados apropiados de éster 2-bromo- o 2-cloropropanoico en presencia de carbonato de potasio

Bajo argón y a TA, se agregó 1,2 eq. del derivado apropiado de éster 2-bromo- o 2-cloropropanoico y 1,5 eq. de carbonato de potasio a una solución de 1,0 eq. del derivado apropiado de 2-piridinona en dimetilformamida (5-10 ml/mmol), y la mezcla se agitó a 100°C. Después de retirar la dimetilformamida y agregar agua/acetato de etilo y separación de fases, la fase orgánica se lavó con agua y con solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secó (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto luego se purificó por cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método general 5A: Acoplamiento de amida usando T3P/piridina

Una solución del ácido carboxílico apropiado (1 eq.) y la amina apropiada (1,1-1,5 eq.) en piridina (alrededor de 0,1M) se calentó hasta 60 a 80°C, y se agregó gota a gota T3P (50% en acetato de etilo, 1,5 a 4 eq.). De manera alternativa, se agregó T3P a TA y la mezcla luego se agitó a TA o se calentó hasta TA a 90°C. Después de 1-20 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, y se agregó agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución amortiguadora acuosa (pH=5), con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto luego se purificó opcionalmente por cromatografía de fase normal (fase normal: mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o por RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método general 5B: Acoplamiento de amida con HATU/DIEA

Bajo argón y a TA, la amina (1,1 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 eq.) y una solución de HATU (1,2 eq.) en un poco de dimetilformamida se agregaron a una solución del ácido carboxílico apropiado (1,0 eq.) en dimetilformamida (7-15 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA. Después de la adición de acetato de etilo/agua y la separación de fases, la fase orgánica se lavó con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto luego se purificó por cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método general 6A: Hidrólisis de un éster de *terc*-butilo o una amina protegida con Boc usando TFA

A TA, se agregó 20 eq. de TFA a una solución de 1,0 eq. del derivado de éster de *terc*-butilo apropiado en diclorometan (alrededor de 5-10 ml/mmol), y la mezcla se agito a TA durante 1 a 8 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida y el residuo se co-evaporó repetidamente con diclorometano y tolueno y se secó a presión reducida. El producto bruto luego se purificó opcionalmente por cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC

preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método general 6B: Hidrólisis de un éster de metilo/etilo o bencilo con hidróxido de litio

A TA, se agregó hidróxido de litio (2-4 eq.) a una solución de 1,0 eq. del éster de metilo o etilo apropiado en tetrahidrofurano/agua (3:1, alrededor de 7-15 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 60°C y luego se ajustó hasta pH 1 usando ácido clorhídrico acuoso (1N). Después de la adición de agua/acetato de etilo y separación de fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto luego se purificó por cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método general 6C: Hidrólisis de un éster de *terc*-butilo usando hidróxido de litio

A TA, se agregó hidróxido de litio (2-5 eq.) a una solución de 1,0 eq. del éster de *terc*-butilo apropiado en tetrahidrofurano/agua (1:2, 15-50 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 60°C, luego se agregó solución saturada de cloruro de amonio acuoso y la mezcla se ajustó a pH 1 usando ácido clorhídrico acuoso (1N). Después de la adición de agua/acetato de etilo y separación de fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto luego se purificó por cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método general 6D: Hidrólisis de un éster de *terc*-butilo usando cloruro de hidrógeno en dioxano

Una solución de 1,0 eq. del derivado apropiado de éster de *terc*-butilo en cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (concentración del derivado de éster de *terc*-butilo alrededor de 0,1M) se agitó a TA durante 2 a 48 h o se trató en un baño ultrasónico durante 2 a 5 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida y el residuo se co-evaporó repetidamente con tetrahidrofurano y se secó a presión reducida. Se convirtió el producto bruto sin purificación posterior.

Método general 7A: Preparación de triflatos

Se cargó inicialmente una solución del alcohol apropiado (1 eq.) en diclorometano (0,1-1M), y a -78°C a 0°C se agregó lutidina (1,1-1,5 eq.) o trietilamina (1,1-1,5 eq.) o *N,N*-diisopropiletilamina (1,1-1,5 eq.) y anhídrido trifluorometanosulfónico (1,05-1,5 eq.) en serie. La mezcla de reacción se agitó a -78°C a 0°C durante otra 1 h y luego se diluyó con el triple de la cantidad (en función del volumen de reacción) de metil *terc*-butil éter. La fase orgánica se lavó tres veces con una mezcla 3:1 de solución saturada de cloruro de sodio acuoso/1N ácido clorhídrico y finalmente con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso, se secó (sulfato de sodio o sulfato de magnesio) y se filtró, y el solvente se retiró a presión reducida. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método general 8A: Alquilación se ésteres acéticos con triflatos

Bajo argón y a -78°C, se agregó gota a gota bis(trimetilsilil)litio amida (1,0M en THF, 1,1-1,3 eq.) a una solución del éster acético apropiado (1 eq.) en tetrahidrofurano (0,1-0,2M), y la mezcla se agitó durante 15 min. El triflato de alquilo apropiado (1,5-2,0 eq.) luego se agregó puro o como una solución en THF. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante otros 15 min y a TA durante otra 1 h. Se agregó solución saturada de cloruro

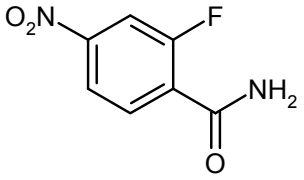
de amonio acuoso a la mezcla de reacción. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto luego se purificó por cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método general 9A: Nitro reducción con hierro

El compuesto nitro apropiado se disolvió en una mezcla de etanol/agua (5:1) (alrededor de 2-3M), y se agregó ácido clorhídrico (0,5-1 eq.) y polvo de hierro (3-8 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80 a 100°C hasta completar la reacción (alrededor de 1 a 6 h). Se filtró la mezcla de reacción caliente a través de kieselgur. La torta de filtrado se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto luego se purificó por cromatografía de fase normal (fase normal: mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o por RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

**Ejemplo 1.1A**

2-Fluoro-4-nitrobenzamida



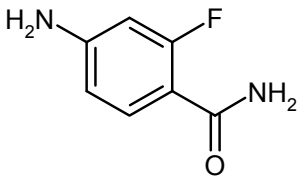

Se hizo reaccionar 5,00 g (27 mmol) de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico y 2,17 g (40,5 mmol, 1,5 eq.) de cloruro de amonio de acuerdo con el Método General 5A. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: diclorometano/metanol 2-5%). Rendimiento: 2,65 g (53% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,48 min; MS (ESIpos): m/z = 185 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,19 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,05 (br. s, 1H), 7,91 (br. s, 1H), 7,86 (dd, 1H).

**Ejemplo 1.1B**

4-amino-2-fluorobenzamida



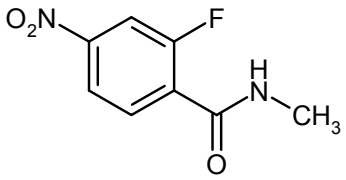

Se hizo reaccionar 2,65 g (14,4 mmol) de 2-fluoro-4-nitrobenzamida de acuerdo con el Método General 9A. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: diclorometano/metanol 5-10%). Rendimiento: 1,64 g (74% de teoría)

LC/MS [Método 5]: $R_t$ = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 155 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,48 (t, 1H), 7,15 (br. s, 1H), 6,97 (br. s, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,93 (s, 2H).

**Ejemplo 1.2A**

2-Fluoro-*N*-metil-4-nitrobenzamida



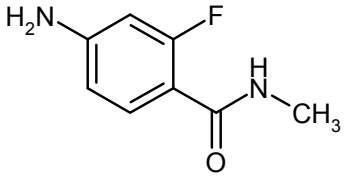
Se hizo reaccionar 1,00 g (5,40 mmol) de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico y 547 mg (8,10 mmol, 1,5 eq.) de clorhidrato de metilamina de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 1,07 g (94% pureza, 94% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 199 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,58 (br. s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 2,80 (d, 3H).

**Ejemplo 1.2B**

4-Amino-2-fluoro-*N*-metilbenzamida



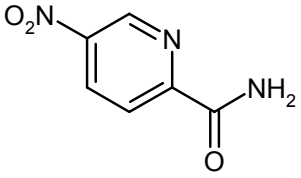
Se hizo reaccionar 1,07 g (5,07 mmol) de 2-fluoro-*N*-metil-4-nitrobenzamida de acuerdo con el Método General 9A. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: diclorometano/metanol 5-10%). Rendimiento: 624 mg (72% de teoría)

LC/MS [Método 5]: $R_t$ = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 169 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,54 (br. s, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,88 (s, 2H), 2,72 (d, 3H).

**Ejemplo 1.3A**

5-Nitropiridina-2-carboxamida

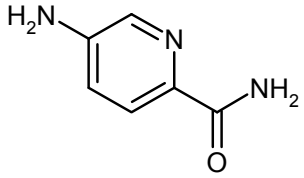


Se hizo reaccionar 4,00 g (23,8 mmol) de ácido 5-nitropiridina-2-carboxílico y 1,91 g (35,7 mmol, 1,5 eq.) de cloruro de amonio de acuerdo con el Método General 5A. Después del procesamiento, el producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,39 min; MS (ESIpos): m/z = 168 $(M+H)^+$,

**Ejemplo 1.3B**

5-aminopiridina-2-carboxamida



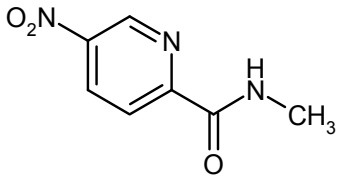
Se hizo reaccionar el producto bruto (alrededor de 23,8 mmol) 5-nitropiridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método General 9A. El producto obtenido se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: diclorometano/metanol (9:1) con 1,5% de amoníaco concentrado). Rendimiento: 1,40 g (42% de teoría)

LC/MS [Método 5]: $R_t$ = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 138 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,89 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (br. s, 1H), 7,11 (br. s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 5,90 (s, 2H).

**Ejemplo 1.4A**

*N*-Metil-5-nitropiridina-2-carboxamida



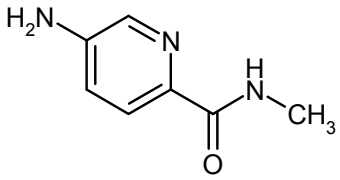
Se hizo reaccionar 500 mg (2,97 mmol) de ácido 5-nitropiridin-2-carboxílico y 301 mg (4,46 mmol, 1,5 eq.) de clorhidrato de metilamina de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 459 mg (83% de teoría)

LC/MS [Método 3]: $R_t$ = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 181 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,36 (d, 1H), 9,11-8,92 (m, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 2,85 (d, 3H).

**Ejemplo 1.4B**

5-Amino-*N*-metilpiridina-2-carboxamida

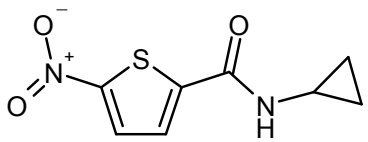


Se hizo reaccionar 487 mg (2,55 mmol, 1 eq.) de *N*-metil-5-nitropiridina-2-carboxamida de acuerdo con el Método General 9A. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: diclorometano/metanol 5-10%). Rendimiento: 225 mg (pureza 86%, 50% de teoría)

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,32-8,19 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,88 (s, 2H), 2,75 (d, 3H).

**Ejemplo 1.5A**

*N*-ciclopropilo-5-nitrotiofeno-2-carboxamida



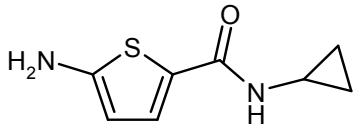
Se hizo reaccionar 2,00 g (11,6 mmol) de ácido 5-nitrotiofeno-2-carboxílico y 1,2 ml (17 mmol, 1,5 eq.) de ciclopropanamina de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 1,67 g (68% de teoría)

LC/MS [Método 11]: $R_t$ = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 213 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,94 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 0,79-0,70 (m, 2H), 0,63-0,54 (m, 2H).

**Ejemplo 1.5B**

5-Amino-*N*-ciclopropiltiofeno-2-carboxamida



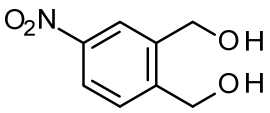
Se hizo reaccionar 1,67 g (7,87 mmol) de *N*-ciclopropil-5-nitrotiofeno-2-carboxamida de acuerdo con el Método General 9A. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 50-100%). Rendimiento: 791 mg (48% de teoría)

LC/MS [Método 11]: $R_t$ = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 183 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,85 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,78 (d, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 0,67-0,55 (m, 2H), 0,50-0,39 (m, 2H).

**Ejemplo 1.6A**

(4-Nitro-1,2-fenileno)dimetanol

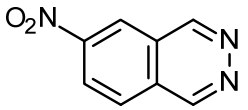


A una solución agitada de 10,0 g (47,4 mmol) de ácido 4-nitrofálico en 300 ml de tetrahidrofruano se agregó gota a gota 189,5 ml (189,5 mmol, 4,0 eq., 1 mmol/l en tetrahidrofruano) de complejo de borano tetrahidrofurano a 0°C. Después de agitar durante 2 h a TA, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con 200 ml de metanol y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo- acetato de etilo 100:1 a 2:1). Rendimiento: 6,00 g (65% de teoría)

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,26-8,25 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 5,50-5,43 (m, 2H), 4,61-4,58 (m, 4H).

**Ejemplo 1.6B**

6-Nitrofalazina

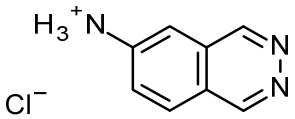


Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 6,3 ml (72,1 mmol, 2,2 eq.) de cloruro de oxalilo en 240 ml diclorometano se agregó a una solución de 9,3 ml (131,0 mmol, 4,0 eq.) de dimetil sulfóxido en 10,0 ml diclorometano gota a gota a -78°C. La solución resultante se agitó durante 10 min y luego una solución de 6,00 g (32,8 mmol) de (4-nitro-1,2-fenileno)dimetanol en 10 ml dimetil sulfóxido y 10 ml diclorometano se agregó gota a gota a -78°C. Después de agitar durante 10 min a la misma temperatura, se agregó lentamente 57,0 ml (327,6 mmol, 10,0 eq.) de N,N-diisopropiletilamina. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a -78 ºC y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente. A la mezcla se agregó agua helada (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el filtrado se usó en el próximo paso sin purificación adicional. Esta solución de 32,75 mmol de 4-nitroftalaldehído en 450 ml diclorometano se diluyó con 50,0 ml etanol y 10,0 ml (164 mmol, 5,0 equiv.) de 80% hidrato de hidrazina se agregó gota a gota a 0°C. La solución de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo-acetato de etilo 1:1 a 0:1). Rendimiento: 2,50 g (41% de teoría)

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,96-9,90 (m, 2H), 9,17-9,16 (m, 1H), 8,76-8,70 (m, 1H), 8,44-8,40 (m, 1H).

**Ejemplo 1.6C**

Cloruro de ftalazin-6-amonio

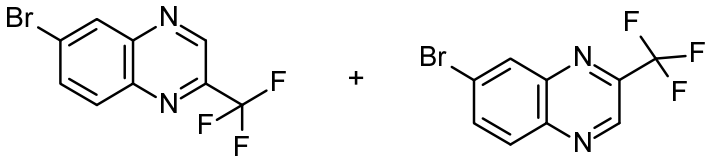


A una solución de 3,70 g (21,2 mmol) de 6-nitroftalazina en 100,0 ml metanol se agregó 300 mg de 10% paladio sobre carbono. La mezcla resultante se evacuó y lavó tres veces con nitrógeno, seguido de lavado con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (2 atm). Después de filtración a través de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de metanol y luego 30 ml de 4 mol/l solución de cloruro de hidrógeno en dioxano se agregó a la mezcla. Se recogió el sólido por filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 1,40 g (35% de teoría)

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,68 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,06 (m, 1H).

**Ejemplo 1.7A**

6-Bromo-2-(trifluorometil)quinoxalina y 7-bromo-2-(trifluorometil)quinoxalina (mezcla de regioisómeros)

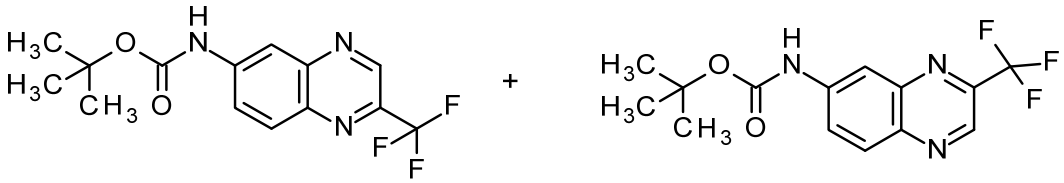


Una solución de 14,41 g (53,40 mmol, 2,33 eq.) de3,3-dibromo-1,1,1-trifluoroacetona y 17,52 g (213,60 mmol, 9,3 eq.) de acetato de sodio en 100 ml de metanol y 100 ml de agua se calentó hasta 98°C durante 30 min. A esta temperatura, se agregó 4,30 g (22,96 mmol) de 4-bromobenceno-1,2-diamina, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se agitó durante 20 h. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se recogió y secó a alto vacío. El producto se puede usar en la siguiente reacción sin purificación adicional. Rendimiento: 6,20 g (97% de teoría)

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,50-9,47 (m, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,27-8,17 (m, 2H).

**Ejemplo 1.7B**

[2-(trifluorometil)quinoxalin-6-il]carbamato de terc-butilo y [3-(trifluorometil)-quinoxalin-6-il]carbamato de terc-butilo (mezcla de regioisómeros)

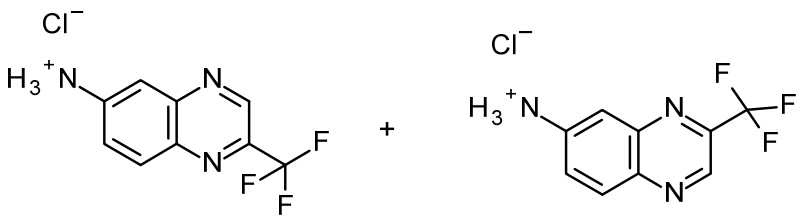


Una suspensión de 2,0 g (7,2 mmol) de 6-bromo-2-(trifluorometil)quinoxalina y 7-bromo-2-(trifluorometil)quinoxalina (mezcla de regioisómeros), 1,27 g (10,83 mmol, 1,5 eq.) de carbamato de terc-butilo, 81 mg (0,36 mmol, 0,05 eq.) de acetato de paladio(II), se purgó 344 mg (0,722 mmol, 0,1 eq.) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil y 4,70 g (14,44 mmol, 2,0 eq.) de carbonato de cesio en 100 ml de dioxano con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción luego se calentó bajo nitrógeno durante 5 horas a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100-200 mesh, 100 g, ciclohexano : acetato de etilo 5:1). Rendimiento: 2,0 g (84% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,41 min; MS (ESIneg): m/z = 312 $(M-H)^-$.

**Ejemplo 1.7C**

Cloruro de 2-(Trifluorometil)quinoxalin-6-amonio y cloruro de 3-(trifluorometil)quinoxalin-6-amonio (mezcla de regioisómeros)

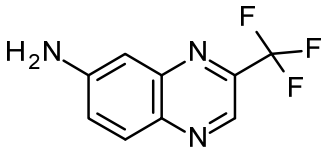


Se disolvió 2,0 g (6,4 mmol) de [2-(trifluorometil)quinoxalin-6-il]carbamato de terc-butilo y [3-(trifluorometil)quinoxalin-6-il]carbamato de terc-butilo (mezcla de regioisómeros) en 16,0 ml (63,840 mmol, 10,0 eq.) de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se trató con dietil éter y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con dietil éter. El producto se puede usar sin purificación adicional. Rendimiento: 1,20 g (76% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,00 min; MS (ESIneg): m/z = 212 $(M-H)^-$.

**Ejemplo 1.7D**

3-(trifluorometil)quinoxalin-6-amina



La separación de regioisómeros de cloruro de 2-(trifluorometil)quinoxalin-6-amonio y cloruro de 3-(trifluorometil)quinoxalin-6-amonio (mezcla de regioisómeros) (300 mg) (Ejemplo 1.7C) proporcionó 110 mg del compuesto del título.

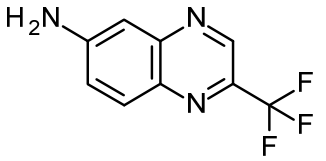
Columna de separación: $R_t$ = 5,06 min.

Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IF 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: n-heptano 80%/etanol 20%; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 40 ml/min; detección UV: 265 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 214 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.7E**

2-(trifluorometil)quinoxalin-6-amina



La separación de regioisómeros de cloruro de 2-(trifluorometil)quinoxalin-6-amonio y cloruro de 3-(trifluorometil)quinoxalin-6-amonio (mezcla de regioisómeros) (300 mg) (Ejemplo 1.7C) proporcionó 150 mg del compuesto del título.

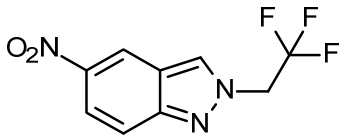
Columna de separación: $R_t$ = 6,91 min.

Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IF 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: n-heptano 80%/etanol 20%; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 40 ml/min; detección UV: 265 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 214 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.8A**

5-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol



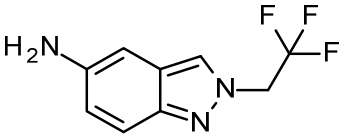
Se disolvió 1,00 g (6,13 mmol) 5-nitro-1H-indazol en 15,0 ml DMF y se agregó 5,99 g (18,39 mmol) de carbonato de cesio así como 1,72 ml (7,36 mmol) de 2,2,2-trifluoroetil 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato. La mezcla luego se agitó durante la noche y se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 30 ml de agua y posteriormente con 30 ml de solución saturada de cloruro de sodio y luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se absorbió en 5 ml de diclorometano y se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 350 mg (23% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,58 min; MS (ESIpos): m/z = 246 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,82-8,78 (m, 1H), 8,72-8,69 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 5,68 (q, 2H).

**Ejemplo 1.8B**

2-(2,2,2-Trifluoroetil)-2H-indazol-5-amina

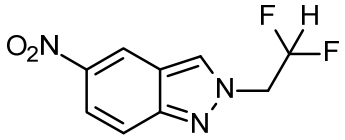


Se disolvió 350 mg (1,43 mmol) 5-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol en 8,7 ml etanol. A esta solución se agregó 76,0 mg paladio (10% en carbón) y la mezcla se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla luego se filtró a través de Celite, el residuo se lavó con 50 ml etanol y el filtrado combinado se concentró a presión reducida para dar 296 mg del producto que se usó bruto en el próximo paso.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,28 min; MS (ESIpos): m/z = 216 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 1.9A**

2-(2,2-Difluoroetil)-5-nitro-2H-indazol



Se disolvió 1,00 g (6,13 mmol) 5-nitro-1H-indazol en 15,0 ml DMF y se agregó 5,99 g (18,39 mmol) de carbonato de cesio así como 1,57 ml (7,36 mmol) de 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato. La mezcla luego se agitó durante la noche y se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 30 ml de agua y posteriormente con 30 ml de solución saturada de cloruro de sodio y luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal

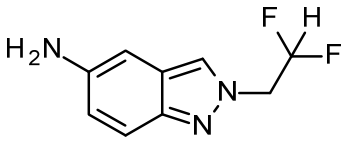
(fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 352 mg (25% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,41 min; MS (ESIpos): m/z = 228 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 8,96 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 6,41 - 6,72 (m, 1H), 5,05 - 5,17 (m, 2H).

**Ejemplo 1.9B**

2-(2,2-difluoroetil)-2H-indazol-5-amina

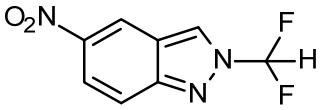


Se disolvió 352 mg (1,55 mmol) 2-(2,2-difluoroetil)-5-nitro-2H-indazol en 9,5 ml etanol. A esta solución se agregó 82,4 mg paladio (10% en carbón) y la mezcla se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla luego se filtró a través de Celite, el residuo se lavó con 50 ml etanol y el filtrado combinado se concentró a presión reducida para dar 307 mg del producto que se usó bruto en el próximo paso.

LC/MS [Método 21]: $R_t$ = 3,39 min; MS (ESIpos): m/z = 198 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 1.10A**

2-(Difluorometil)-5-nitro-2H-indazol

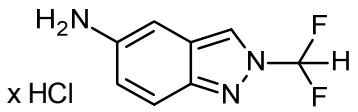


Se disolvió 0,75 g (4,60 mmol) 5-nitro-1H-indazol en 22,5 ml acetato de etilo y se agregó 1,27 g (9,20 mmol) de carbonato de potasio así como 1,64 g (9,20 mmol) de ácido difluoro(fluorosulfonil)acético. La mezcla luego se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente (hasta que cese la evolución de gas) y se diluyó en porciones con solución saturada de carbonato de sodio acuoso. La mezcla luego se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y posteriormente con solución saturada de cloruro de sodio acuoso, luego se secó (sulfato de magnesio), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 617 mg (63% de teoría)

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 9,31 (d, 1H), 8,97 - 8,99 (m, 1H), 8,14 - 8,41 (m, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 1H).

**Ejemplo 1.10B**

Clorhidrato de 2-(Difluorometil)-2H-indazol-5-amina



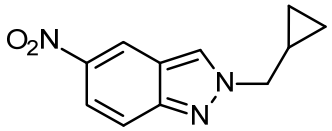
Se disolvió 605 mg (2,84 mmol) 2-(difluorometil)-5-nitro-2H-indazol en 15 ml etanol. A esta

solución se agregó 151 mg paladio (10% en carbón) y la mezcla se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se filtró a través de Celite, el residuo se lavó con 100 ml etanol y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en 10 ml dioxano y luego se agregó 2 ml ácido clorhídrico (4M). La suspensión resultante luego se diluyó con 5 ml dioxano y se filtró. El sólido filtrado se lavó con 20 ml dietil éter y se secó a presión reducida para dar 369 mg del producto que se usó bruto en el próximo paso.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 184 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 1.11A**

2-(ciclopropilmetil)-5-nitro-2H-indazol



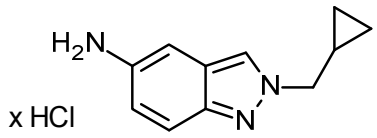
Se disolvió 1,50 g (9,20 mmol) 5-nitro-1H-indazol en 22,5 ml DMF y se agregó 2,54 g (18,39 mmol) de carbonato de potasio así como 1,35 ml (13,79 mmol) de (bromometil)ciclopropano. La mezcla luego se agitó durante 1,5 horas a 40°C y se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La fase acuosa se acidificó con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 30 ml de agua y posteriormente con 30 ml de solución saturada de cloruro de sodio y luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 1,05 g (52% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,79 min; MS (ESIpos): m/z = 218 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 8,83 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 4,40 (d, 2H), 1,23 - 1,37 (m, 1H), 0,37 - 0,56 (m, 4H).

**Ejemplo 1.11B**

Clorhidrato de 2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-5-amina

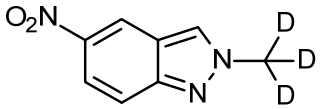


Se disolvió 1,05 g (4,81 mmol) 2-(ciclopropilmetil)-5-nitro-2H-indazol en 25 ml etanol. A esta solución se agregó 256 mg paladio (10% en carbón) y la mezcla se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se filtró a través de Celite, el residuo se lavó con 100 ml etanol y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en 10 ml dioxano y luego se agregó 5 ml ácido clorhídrico (4M). Se concentró la suspensión resultante a presión reducida para dar 1,10 g del producto que se utilizó bruto en la siguiente etapa.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 0,54 min; MS (ESIpos): m/z = 188 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 1.11A**

2-(trideutero)metil-5-nitro-2H-indazol



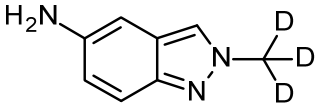
Se disolvió 1,00 g (6,13 mmol) 5-nitro-1H-indazol en 15,0 ml DMF y se agregó 6,00 g (18,39 mmol) de carbonato de cesio así como 0,46 ml (7,36 mmol) de yodometano -$d_3$. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con 50 ml de acetato de etilo así como 50 ml de agua. La fase acuosa se acidificó con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 30 ml de agua y posteriormente con 30 ml de solución saturada de cloruro de sodio y luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 286 mg (26% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,64 min; MS (ESIpos): m/z = 181 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,88 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H).

**Ejemplo 1.11B**

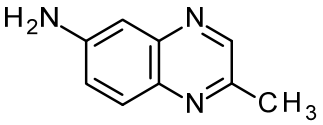
2-(trideutero)metil-2H-indazol-5-amina



Se disolvió 286 mg (1,59 mmol) 2-(trideutero)metil-5-nitro-2H-indazol en 9,7 ml etanol. A esta solución se agregó 84 mg paladio (10% en carbón) y la mezcla se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla luego se filtró a través de Celite, el residuo se lavó con 50 ml etanol y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se utilizó directamente en el siguiente paso.

**Ejemplo 1.12A**

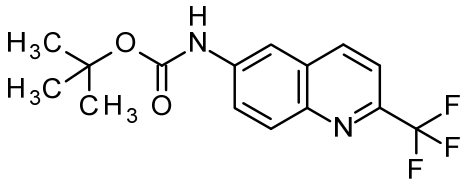
2-Metilquinoxalin-6-amina



Se disolvió 1,16 g (6,13 mmol) 2-metil-6-nitroquinoxalina (sintetizada de acuerdo con European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 467-479) en 32 ml etanol. A esta solución se agregó 326 mg paladio (10% en carbón) y la mezcla se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se filtró a través de Celite, el residuo se lavó con 100 ml etanol y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 416 mg (38% de teoría)

**Ejemplo 1.13A**

[2-(trifluorometil)quinolin-6-il]carbamato de terc-butilo



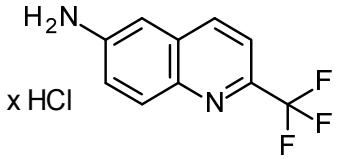
Se combinaron 2,00 g (7,2 mmol, 1,0 equiv.) de 16-bromo-2-(trifluorometil)quinolina, 1,27 g (10,8 mmol, 1,5 equiv.) de carbamato de terc-butilo, 81 mg (0,4 mmol, 0,05 equiv.) de acetato de paladio(II), (0,7 mmol, 0,1 equiv.) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil 345 mg y 4,72 g (14,5 mmol, 2,0 equiv.) de carbonato de cesio, en 15,0 ml de 1,4-dioxano y se purgaron con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante media hora a 100 ºC y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de filtración a través de celite, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo-acetato de etilo 5:1) para dar 1,86 g (81% de teoría) del compuesto del título.

LC/MS [Método 22]: $R_t$ = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 313 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,97 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

**Ejemplo 1.13B**

Clorhidrato de 2-(trifluorometil)quinolina-6-amina



A una solución de 2,88 g (9,2 mmol, 1,0 equiv.) de [2-(trifluorometil)quinolin-6-il]carbamato de terc-butilo en 20 ml of 1, 4-dioxano se agregó 35 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M). Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo (2 x 200 ml) y luego se secó al vacío para dar 1,22 g (53% de teoría) del compuesto del título.

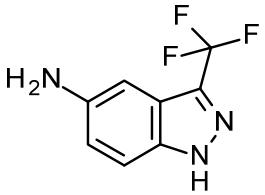
LC/MS [Método 23]: $R_t$ = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 213 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,24 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,82 (brs, 2H).

$^{19}$F-NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = -65,51 to -65,79 (m, 3F).

**Ejemplo 1.14A**

3-(trifluorometil)-1H-indazol-5-amina



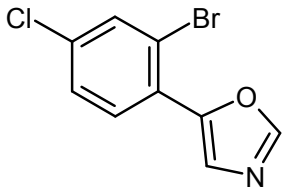
Se disolvió 500 mg (2,16 mmol) 5-nitro-3-(trifluormoetil)-1H-indazol en 10 ml etanol. A esta

solución se agregó 115 mg paladio (10% en carbón) y la mezcla se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se filtró a través de Celite, el residuo se lavó con 50 ml etanol y el filtrado combinado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 462 mg (80% pureza, 85% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 202 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 2.1A**

5-(2-Bromo-4-clorofenil)-1,3-oxazol



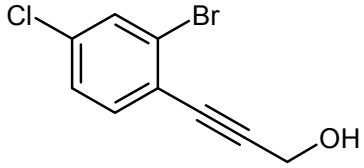

A TA, se agregó 12,7 g (91,8 mmol) de carbonato de potasio a una mezcla de 10,0 g (45,9 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzaldehído y 9,8 g (50,5 mmol) de isocianometil 4-metilfenil sulfona en 100 ml de metanol, y la mezcla se agitó a 75°C durante la noche. Después de enfriarse a TA, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Después de agregar agua, el residuo se agitó y el precipitado se filtró, se secó a presión reducida y se trituró con hexano. Rendimiento: 9,8 g (83% de teoría)

LC/MS [Método 12]: $R_t$ = 2,18 min; MS (ESIpos): m/z = 259 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,58 (d, 1H).

**Ejemplo 2.2A**

3-(2-Bromo-4-clorofenil)prop-2-in-1-ol



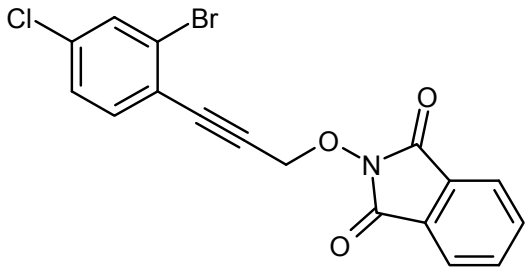

Se agregó 32 ml de dietilamina a 2,00 g (6,30 mmol) de 2-bromo-4-cloro-1-yodobenceno, 451 µl (7,56 mmol, 1,2 eq.) de prop-2-in-1-ol, 137 mg (0,19 mmol, 0,03 eq.) de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 60 mg (0,32 mmol, 0,05 eq.) de yoduro de cobre(I), y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Usando enfriamiento con baño de hielo, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregó 100 ml diclorometano y 100 ml de agua. Se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y luego con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 20-50%). Rendimiento: 1,17 g (76% de teoría)

LC/MS [Método 9]: $R_t$ = 5,85 min; MS (ESIpos): m/z = 245,9 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,86 (d, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 5,42 (t, 1H), 4,35 (d, 2H).

**Ejemplo 2.2B**

2-{[3-(2-Bromo-4-clorofenil)prop-2-in-1-il]oxi}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona



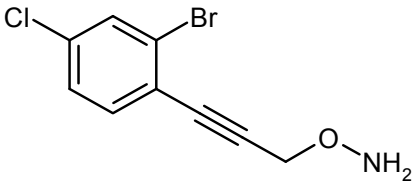

Una solución de 1,50 g (6,11 mmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)prop-2-in-1-ol, 1,20 g (7,33 mmol, 1,2 eq.) de 2-hidroxi-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona y 2,40 g (9,17 mmol, 1,5 eq.) de trifenilfosina en 24 ml de diclorometano se enfrió hasta 0°C, se agregó 1,80 ml (9,17 mmol, 1,5 eq.) de diisopropil-(*E*)-diaceno 1,2-dicarboxilato y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y luego durante la noche mientras se deja calentar hasta TA. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10-20%). Rendimiento: 1,63 g (66% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,94-7,84 (m, 5H), 7,59-7,47 (m, 2H), 5,20 (s, 2H).

**Ejemplo 2.2C**

1-[3-(Aminooxi)prop-1-in-1-il]-2-bromo-4-clorobenceno



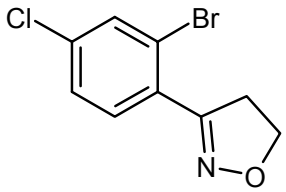

Una solución de 1,63 g (4,01 mmol) de 2-{[3-(2-bromo-4-clorofenil)prop-2-in-1-il]oxi}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona en 20 ml de diclorometano se enfrió hasta 0°C, 974 µl (20,03 mmol, 5 eq.) de hidrato de hidrazina se agregó y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se diluyó con 20 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio de 5% de resistencia y se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, isocrático 50%). Rendimiento: 997 mg (91% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 262 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,89-7,87 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,47 (s, 2H).

**Ejemplo 2.2D**

3-(2-Bromo-4-clorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol



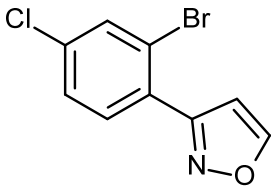

Se disolvió 997 mg (3,65 mmol) de 1-[3-(aminooxi)prop-1-in-1-il]-2-bromo-4-clorobenceno en 39 ml de diclorometano, se agregó 56 mg (0,07 mmol, 0,02 eq.) de monoaducto de [(2-bifenil)di-terc-butilfosfino]oro(I) hexafluoroantimonato-acetonitrilo e y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Luego se agregó 509 µl (3,65 mmol, 1 eq.) de trietilamina. Se filtró la mezcla de reacción a través de gel de sílice y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10-20%). Rendimiento: 705 mg (73% de teoría)

LC/MS [Método 2]: $R_t$ = 2,77 min; MS (ESIpos): m/z = 262 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,91-7,89 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,43 (t, 2H).

**Ejemplo 2.2E**

3-(2-Bromo-4-clorofenil)-1,2-oxazol

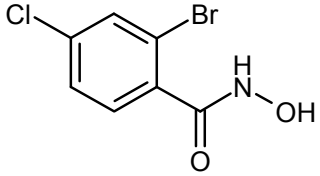



Se agregó 3,34 g (38,4 mmol) de dioxomanganeso a una solución de 667 mg (2,56 mmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol en 37 ml de tolueno/dioxano (mezcla 10:1). Un separador de agua Dean-Stark se conectó con el matraz de reacción y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo. Después de 24 horas bajo reflujo, se agregó 900 mg de dioxomanganeso y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante otras 24 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió, diluyó con metanol y se filtró a través de kieselgur. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 0-15%). Rendimiento: 380 mg (pureza 95%, 55% de teoría)

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,09 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 6,98 (d, 1H).

**Ejemplo 2.3A**

2-Bromo-4-cloro-*N*-hidroxibenzamida




Se cargó inicialmente 1,00 g (4,25 mmol) de ácido 2-bromo-4-clorobenzoico en 30 ml de DMF, 1,30 g (8,49 mmol, 2 eq.) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol y se agregó 1,79 g

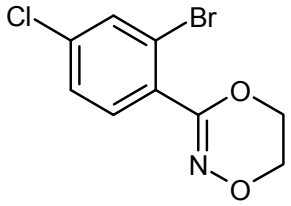
(9,34 mmol, 2,2 eq.) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Luego se agregó 1,48 g (21,23 mmol, 5 eq.) de clorhidrato de hidroxilamina y 2,96 ml (21,23 mmol, 5 eq) de trietilamina, y la mezcla se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró con succión, la torta de filtrado se lavó con 3 ml de acetonitrilo y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1% ácido fórmico). Rendimiento: 815 mg (74% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 252 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,98 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H).

**Ejemplo 2.3B**

3-(2-Bromo-4-clorofenil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxano



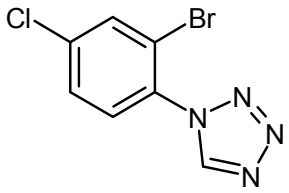

Se cargó inicialmente 0,81 g (3,14 mmol) de 2-bromo-4-cloro-*N*-hidroxibenzamida y 1,01 g (7,28 mmol, 2,32 eq.) de carbonato de potasio en 20 ml de etanol, se agregó 338 µl (3,92 mmol, 1,25 eq.) de 1,2-dibromoetano y la mezcla se agitó a reflujo durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró, y se agregó al residuo acetato de etilo y agua. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó primero con agua y luego con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-20%). Rendimiento: 200 mg (23% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 278 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,88 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 4,53-4,40 (m, 2H), 4,22-4,09 (m, 2H).

**Ejemplo 2.4A**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-1*H*-tetrazol



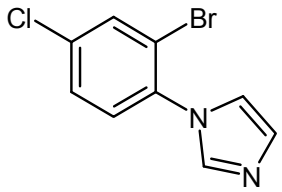

Se cargó inicialmente 529 mg (2,56 mmol) de 2-bromo-4-cloroanilina y 500 mg (7,69 mmol, 3 eq.) de azida de sodio en 26 ml de ácido acético, se agregó 1,28 ml (7,69 mmol, 3 eq.) de trieil ortoformiato y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se agitó a TA durante la noche y se concentró. El residuo se agitó en 17,5 ml de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo dos veces con 20 ml de dietil éter en cada caso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y purificaron por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 20-50%). Rendimiento: 436 mg (81% pureza, 53% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 261 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,91 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,86-7,75 (m, 2H).

**Ejemplo 2.5A**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-1*H*-imidazol



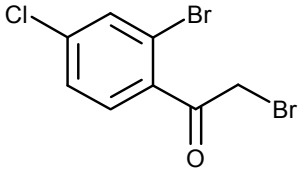

Se cargó inicialmente 4,00 g (19,4 mmol) de 2-bromo-4-cloroanilina en 11 ml de metanol, se agregó 2,20 ml (19,4 mmol, 1 eq.) de oxalaldehído y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Luego se agregó 88 ml de metanol, 2,07 g (38,7 mmol, 2 eq.) de cloruro de amonio y 3,05 ml (40,7 mmol, 2,1 eq.) de formaldehído (37% en agua), y la mezcla se agitó a reflujo durante 1 h. SE agregó gota a gota 2 ml de un ácido fosfórico de 85% de resistencia durante un período de de 10 min, y la mezcla se agitó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró sustancialmente a presión reducida y se agregó 200 ml de agua helada y 200 ml de diclorometano al residuo. Con agitación vigorosa y usando carbonato de sodio, la mezcla de reacción se ajustó cuidadosamente hasta pH 9. Las fases luego se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: diclorometano/metanol 0-6%). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron. Se agregó 10 – 15 ml de dietil éter al residuo, la mezcla se agitó durante 20 min y se filtró con succión y el producto se lavó con 3 ml de dietil éter y se secó. Rendimiento: 1,40 g (28% de teoría)

LC/MS [Método 11]: $R_t$ = 1,58 min; MS (ESIpos): m/z = 259 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,02 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

**Ejemplo 2.6A**

2-Bromo-1-(2-bromo-4-clorofenil)etanona

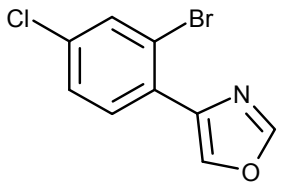



Se cargó inicialmente 5,00 g (21,4 mmol) de 2-bromo-4-cloroacetofeno en 21,50 ml de ácido acético glaciar. Luego se agregó gota a gota 1,10 ml (21,4 mmol) de bromo y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Con agitación, la mezcla se calentó posteriormente hasta 40°C y se mantuvo luego por debajo de 50°C por enfriamiento. Después de completar la reacción, la temperatura volvió a TA durante un período de 1,5 horas. Se concentró luego la mezcla a presión reducida y se hizo reaccionar el residuo sin purificación adicional. Rendimiento: 6,60 g (80% pureza, 79% de teoría).

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,38 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 2.6B**

4-(2-Bromo-4-clorofenil)-1,3-oxazol



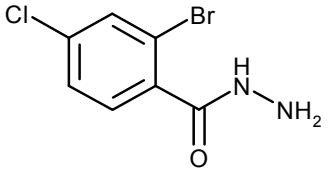

Se cargó inicialmente 6,60 g (16,90 mmol) of 2-bromo-1-(2-bromo-4-clorofenil)etanona en 21,0 ml de ácido fórmico, luego se agregó 4,26 g (67,61 mmol) de amonio anhidro y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. El ácido fórmico residual luego se retiró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La mezcla se hizo alcalina usando carbonato de sodio, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (gel de sílice, gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo) y el producto bruto obtenido de esta manera se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de of 0,1% ácido fórmico). Rendimiento: 0,9 g (21% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 258 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,74-8,79 (m, 1H), 8,55-8,59 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H).

**Ejemplo 2.7A**

2-bromo-4-clorobenzohidrazida



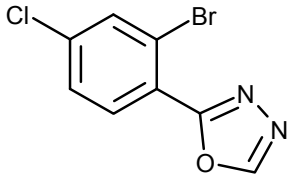

Bajo argón, se cargó inicialmente 1,50 g (6,18 mmol) de ácido 2-bromo-4-clorobenzoico en 58,2 ml de tetrahidrofurano, se agregó 1,50 g (9,27 mmol) de 1,1´-carbonildiimidazol y 0,38 g (3,09 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas. La reacción se enfrió posteriormente hasta TA, y luego se agregó 8,03 ml (8,03 mmol) de solución de hidrazina (1M en tetrahidrofurano) en una porción. La mezcla fue 75 min, y luego se agregaron otros 8,03 ml de solución de hidrazina. Después de otros 30 min con agitación, se agregó 60 ml de diclorometano y 60 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (gel de sílice, gradiente de diclorometano/metanol). Rendimiento: 1,30 g (82% de teoría)

LC/MS [Método 11]: $R_t$ = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 249 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,58 (br. s., 1H), 7,81 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,49 (br. s., 2H).

**Ejemplo 2.7B**

2-(2-Bromo-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol



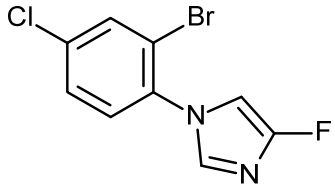

Se cargó inicialmente 1,30 g (5,05 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzohidrazida en 16,81 ml (101,08 mmol) de trietil ortoformiato, luego se agregó 20 mg de ácido para-toluenosulfónico y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La solución luego se llevó hasta TA, y los cristales formados se filtraron con succión y se lavaron con pentano. El licor madre se concentró, el residuo se agitó con petano y los cristales formados se filtraron con succión, se lavaron con pentano y se secaron. Rendimiento total: 1,11 g (80% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 258 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,48 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H).

**Ejemplo 2.8A**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-4-fluoro-1H-imidazol



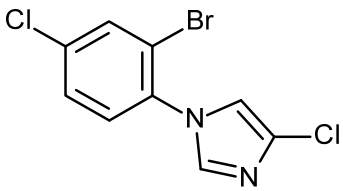

Se dividió 930 µl (7,3 mmol) de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno, 631 mg (7,33 mmol) de 4-fluoro-1H-imidazol, 3,04 g (22,0 mmol) de carbonato de potasio y 32 ml DMF en dos recipientes de microondas y se agitó en el microondas a 130°C durante 3 horas. Después de enfriarse, las dos mezclas de reacción se combinaron y se agregó 200 ml de agua con agitación. Esta mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Luego la suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 0-30%). Rendimiento: 970 mg (48% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,78 min; MS (ESIpos): m/z = 274 $[M+H]^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,04 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H).

**Ejemplo 2.9A**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-imidazol




Se dividió 890 µl (7,0 mmol) de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno, 720 mg (7,02 mmol) de 4-cloro-1H-imidazol, 2,91 g (21,1 mmol) de carbonato de potasio y 30 ml DMF en dos recipientes de microondas y se agitó en el microondas a 130°C durante 3 horas. Después

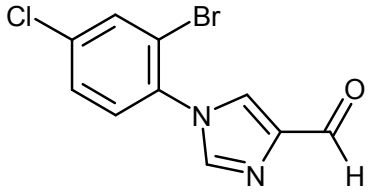
de enfriarse, las dos mezclas de reacción se combinaron y se agregó 150 ml de agua fría con agitación. La mezcla se agitó durante 5 min. La suspensión luego se filtró y el sólido se lavó con agua helada y pentano y se secó al vacío. Rendimiento: 1,33 g (64% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 293 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,05 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H).

**Ejemplo 2.10A**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído



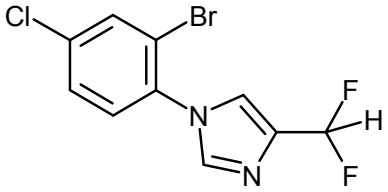

Se agitó 440 µl (3,4 mmol) de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno, 337 mg (3,44 mmol) de 1H-imidazol-4-carbaldehído, 1,43 g (10,3 mmol) de carbonato de potasio y 17 ml DMF en el microondas a 130°C durante 3 horas. Después de enfriarse, se agregó metil terc-butil éter y la fase orgánica se lavó tres veces con una solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 430 mg (43% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,44 min; MS (ESIpos): m/z = 287 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,83 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H).

**Ejemplo 2.10B**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-4-(difluorometil)-1H-imidazol

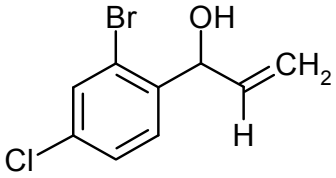



A 0°C, se agregó 650 µl (pureza 90%, 4,4 mmol) de N-etil-N-(trifluoro-lambda4-sulfanil)etanamina a una solución de 430 mg (1,48 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído en 8,4 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 horas. Se agregó gota a gota 25 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso hasta que no se observó más la evolución de dióxido de carbono. Esta mezcla luego se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (gel de sílice, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 0-50%). Rendimiento: 235 mg (52% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 2.11A**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)prop-2-en-1-ol (racemato)

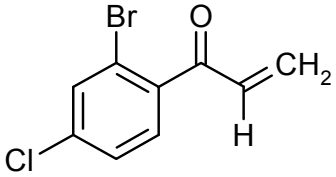



Se disolvió 16,0 g (72,9 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzaldehído en 320 ml de THF, y se agregó 94,8 ml (c = 1 mol/l, 94,8 mmol, 1,3 eq) de una solución de bromuro de vinilmagnesio en THF gota a gota con agitación a –70°C. Después de 2 h a –70°C, se agregó cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. Rendimiento: 19,0 g (89% de teoría)

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,70 (d, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 5,94-5,83 (m, 2H), 5,35-5,32 (m, 1H), 5,28-5,22 (m, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H).

**Ejemplo 2.11B**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)prop-2-en-1-ona



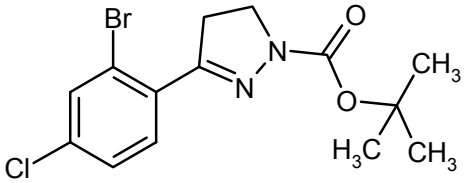

Se disolvió 19,0 g (65,2 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)prop-2-en-1-ol (racemato) en 600 ml de acetato de etilo, y se agregó 54,8 g (195,7 mmol, 3,0 eq.) de ácido 2-yodooxibenzoico. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 12 h y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se absorbió en diclorometano y la fase orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada de sulfito de sodio acuoso, solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso, agua y solución saturada de cloruro de sodio acuoso. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC (fase normal, éter de petróleo:acetato de etilo 50:1). Rendimiento: 13,0 g (86% pureza, 70% de teoría).

LC/MS [Método 13]: $R_t$ = 1,13 min; MS (E SIpos): m/z = 247 $(M+H)^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,90 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,69-6,76 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,03 (d, 1H).

**Ejemplo 2.11C**

3-(2-bromo-4-clorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo




Se disolvió 4,0 g (16,3 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)prop-2-en-1-ona en 200 ml de metanol, y se agregó 3,1 g (48,9 mmol, 3,0 eq.) de hidrato de hidrazina. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 72 h y se concentró a presión reducida. El residuo se

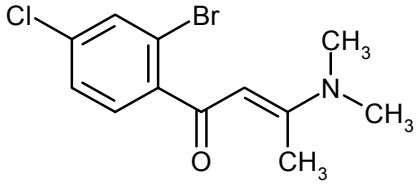
absorbió en diclorometano y la fase orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto (3,07 g, pureza 33%) se disolvió en 40 ml de diclorometano y 1,54 g (7,06 mmol, 0,43 eq.) de dicarbonato de di-terc-butilo, se agregó 0,95 g de trietilamina (9,3 mmol, 0,57 eq.) y 57 mg (0,47 mmol, 0,03 eq.) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 6 h y luego se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso, agua y solución saturada de cloruro de sodio acuoso y luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC (fase normal, éter de petróleo:acetato de etilo 8:1) y luego TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo 5:1) de las facciones que contienen producto concentrado. Rendimiento: 250 mg (94% pureza, 14% de teoría).

LC/MS [Método 15]: $R_t$ = 1,87 min; MS (ESIpos): m/z = 305 $(M\text{-}t\text{-}Bu+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,88 (d, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 1,47 (s, 9H).

**Ejemplo 2.12A**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-3-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (un diastereómero)



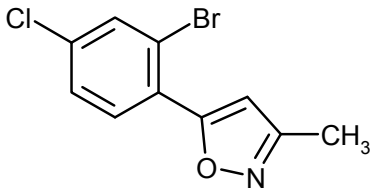

Se disolvió 1,4 g (6,0 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)etanona y 2,8 g (21,0 mmol, 3,5 eq.) de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletanamina en 20 ml de dioxano, y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió posteriormente hasta TA, se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo y la fase acuosa se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (50 g sílice, fase normal: ciclohexano/acetato de etilo, 5:1 a 1:1). De acuerdo con $^1$H-NMR, se formó el diastereómero puro Z o E. Rendimiento: 1,35 g (73% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,69 min; MS (ESIpos): m/z = 302 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,70 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,13-2,89 (m, 6H), 2,56 (s, 3H).

**Ejemplo 2.12B**

5-(2-Bromo-4-clorofenil)-3-metil-1,2-oxazol



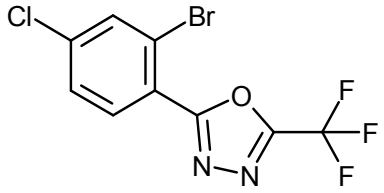
Se agitó 1,09 g (3,59 mmol) de (2E)-1-(2-bromo-4-clorofenil)-3-(dimetilamino)but-2-en-1-ona y 499 mg (7,18 mmol, 2,0 eq.) de cloruro de hidroxilamonio en 23 ml de agua y 23 ml de 1,2-dimetoxietano a 60°C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se enfrió y diluyó con acetato de etilo, y se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. Rendimiento: 930 mg (95% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,17 min; MS (ESIpos): m/z = 272 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,00 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,33 (s, 3H).

**Ejemplo 2.13A**

2-(2-Bromo-4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol




Se disolvió 5,00 g (20,0 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzohidrazida en 100 ml de diclorometano, y se agregó 5,47 g (26,1 mmol, 1,3 eq.) de anhídrido trifluoroacético a 0°C. Luego se agregó gota a gota 3,45 g (34,1 mmol, 1,7 eq.) de trietilamina a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 22 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (300 ml) y la fase orgánica se lavó dos veces con 300 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso en cada caso y dos veces con 300 ml de solución saturada de cloruro de sodio acuoso en cada caso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 137 ml de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta TA, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se absorbió en 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con 500 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso, una vez con 500 ml de agua y una vez con 500 ml de solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: éter de petróleo). Rendimiento: 1,30 g (20% de teoría)

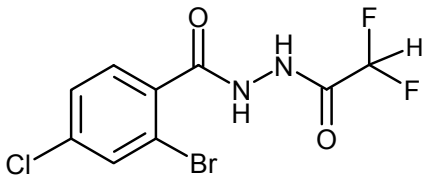
LC/MS [Método 15]: $R_t$ = 1,80 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,30-7,85 (m, 2H), 7,85-7,59 (m, 1H),

$^{19}$F-NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = -64,26 (s).

**Ejemplo 2.14A**

2-Bromo-4-cloro-N'-(difluoroacetil)benzohidrazida



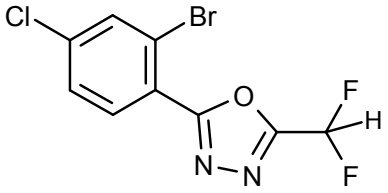
Se disolvió 11,00 g (44,0 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzohyidrazida en 400 ml de diclorometano, y se agregó 9,98 g (57,3 mmol, 1,3 eq.) de anhídrido difluoroacético a 0°C. Luego se agregó gota a gota 7,58 g (74,9 mmol, 1,7 eq.) de trietilamina a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 22 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (500 ml) y la fase orgánica se lavó dos veces con 500 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso en cada caso y dos veces con 500 ml de solución saturada de cloruro de sodio acuoso en cada caso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 5,20 g (36% de teoría)

LC/MS [Método 16]: $R_t$ = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 11,17 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,42 (t, 1H).

**Ejemplo 2.14B**

2-(2-Bromo-4-clorofenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



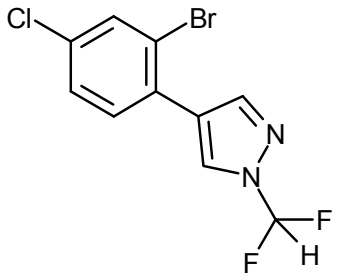

Se disolvió 2,60 g (7,90 mmol) de 2-bromo-4-cloro-N'-(difluoroacetil)benzohidrazida en 75 ml de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 12 h. Después de enfriarse hasta TA, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se absorbió en 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso, una vez con 100 ml de agua y una vez con 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: éter de petróleo/acetato de etilo, 20:1). Rendimiento: 1,80 g (71% de teoría)

LC/MS [Método 17]: $R_t$ = 1,60 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,12 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,60 (t, 1H).

**Ejemplo 2.15A**

4-(2-Bromo-4-clorofenil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol



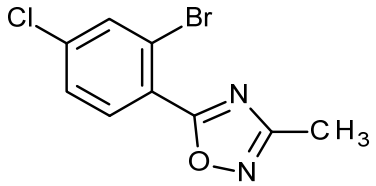

Bajo argón y en un recipiente de microondas, se cargó inicialmente 610 mg (2,50 mmol) de 1-(difluorometi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo [descrito en WO2014/159218 A1, párrafo 00218], 662 mg (2,08 mmol) de 2-bromo-4-cloroyodobenceno

y 663 mg (6,25 mmol) de carbonato de sodio en una mezcla de 5,57 ml de DMF y 1,73 ml de agua, y la solución se lavó con argón. Luego se agregó 170 mg (0,21 mmol) de complejo [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio/diclorometano, y la mezcla se agitó en un recipiente cerrado a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, las fases se separaron y la fase acuosa se reextrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 401 mg (52% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,15 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 2.16A**

5-(2-Bromo-4-clorofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

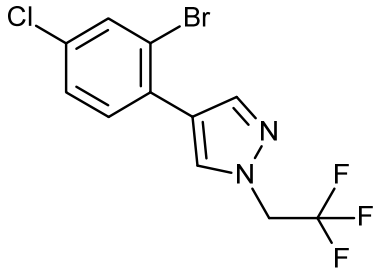



Se cargó inicialmente 1,00 g (4,25 mmol) de ácido 2-bromo-4-clorobenzoico en 20,0 ml de diclorometano, y luego se agregó 0,445 ml de cloruro de oxalilo (5,10 mmol), seguido de algunas gotas (2-3) de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Otros 0,445 ml de cloruro de oxalilo se agregaron luego, y la mezcla se agitó a TA durante otras 2 h. La mezcla se concentró y una solución de 0,315 g (4,25 mmol) de N-hidroxiacetamidina en 6,0 ml se piridina se agregó gota a gota al residuo (reacción exotérmica). Después de terminada la adición, la agitación continuó a reflujo durante la noche. La mezcla obtenida de esta manera se concentró y el residuo se separó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 483 mg (42% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,05 min; MS (ESIpos): m/z = 273 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 2.17A**

4-(2-Bromo-4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol

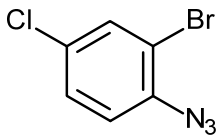



De manera análoga al Ejemplo 2.15A, se hizo reaccionar 242 mg (0,88 mmol) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol [descrito en WO2015/116886] con 232 mg (0,73 mmol) de 2-bromo-4-cloroyodobenceno. El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 137 mg (46% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,16 min; MS (ESIpos): m/z = 339 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 2.18A**

1-Azido-2-bromo-4-clorobenceno

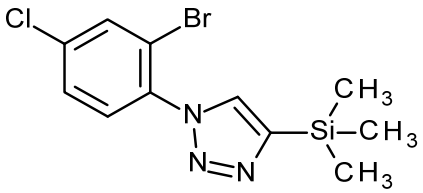



A 0°C, se agregó 2,75 g (26,6 mmol) de nitrito de terc-butilo gota a gota a una solución de 5,00 g (24,2 mmol) de 2-bromo-4-cloroanilina y 3,35 g (29,1 mmol) de trimetilsilil azida en 120,0 ml de acetonitrilo. La mezcla luego se llevó hasta TA y se agitó durante otras 72 horas. La mezcla luego se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano). Rendimiento: 5,60 g (99% de teoría)

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,80 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H).

**Ejemplo 2.18B**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol



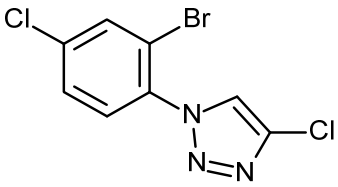

Se agregó 7,60 g (77,4 mmol) de etinil(trimetilsilil)silano a una solución de 6,00 g (25,8 mmol) de 1-azido-2-bromo-4-clorobenceno en 48,0 ml de tolueno, y la mezcla se agitó a 110°C durante 12 horas. La mezcla se llevó hasta TA y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 10:1). Rendimiento: 7,80 g (91% de teoría)

LC/MS [Método 13]: $R_t$ = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,54 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 0,31 (s, 9H).

**Ejemplo 2.18C**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol




Se agregó 38,77 g (290,3 mmol) de N-clorosuccinimida y 8,43 g (145,1 mmol) de fluoruro de potasio a una solución de 8,0 g (24,2 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol en 250,0 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agitó a 90°C durante 40 horas. La mezcla luego se filtró a TA, y el filtrado se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo). Rendimiento:

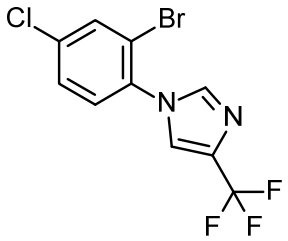
5,00 g (69% de teoría)

LC/MS [Método 14]: $R_t$ = 1,55 min; MS (ESIpos): m/z = 294 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,88 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H).

**Ejemplo 2.19A**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol



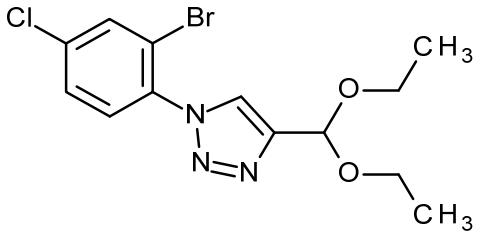

Se agitó 93 µl (730 µmol) de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno, 100 mg (735 µmol) de 4-(trifluorometil)-1H-imidazol, 305 mg (2,20 mmol) de carbonato de potasio y 3,7 ml de DMF en el microondas a 130°C durante 3 horas. Después de enfriarse, se agregó 40 ml de metil terc-butil éter y 15 ml de agua. Después de la separación se fases, la fase acuosa se extrajo con metil-terc-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1% ácido fórmico). Rendimiento: 58 mg (24% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,18 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H).

**Ejemplo 2.20A**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-4-(dietoximetil)-1H-1,2,3-triazol



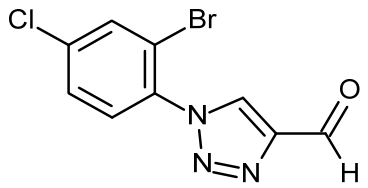

Se agregó 4,96 g (38,7 mmol) de 3,3-dietoxiprop-1-ino a una solución de 6,00 g (25,8 mmol) de 1-azido-2-bromo-4-clorobenceno en 60,0 ml de tolueno, y la mezcla se agitó a 110°C durante 15 horas. La mezcla se llevó hasta TA y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 10:1). Rendimiento: 8,10 g (78% de teoría)

LC/MS [Método 13]: $R_t$ = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 362 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,49 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 5,78-5,77 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 4H), 1,17 (t, 6H).

**Ejemplo 2.20B**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído



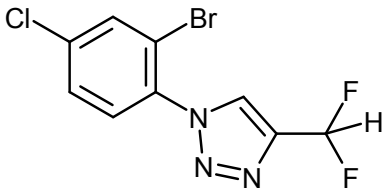

Se agregó 2,00 g (5,50 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(dietoximetil)-1H-1,2,3-triazol a una mezcla de 13,32 g (221,8 mmol) de ácido acético en 60 ml de agua, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla luego se diluyó con 40 ml de agua y se extrajo con 300 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó dos veces con 200 ml de agua en cada caso y dos veces con 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio acuoso en cada caso, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 1,50 g (91% de teoría)

LC/MS [Método 13]: $R_t$ = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 288 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,12 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H).

**Ejemplo 2.20C**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol




Se agregó 3,15 g (19,5 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre a una solución de 2,80 g (9,8 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído en 60 ml de diclorometano, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla luego se agregó a 200 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso helado y se extrajo tres veces con 200 ml de diclorometano en cada caso. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con 500 ml de agua en cada caso y con 500 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio en cada caso, se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El producto bruto obtenido de esta manera se purificó por ultrarrápida en gel de sílice (mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 10:1). Rendimiento: 2,07 g (68% de teoría)

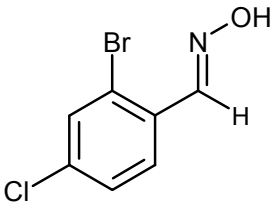
LC/MS [Método 14]: $R_t$ = 1,49 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,01 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,34 (t, 1H).

$^{19}$F-NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = -112,23 (s, 2F).

**Ejemplo 2.21A**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-N-hidroximetanamina (mezcla E/Z)



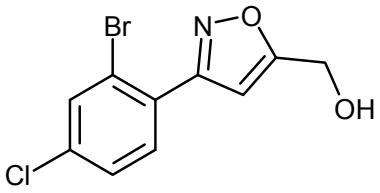

Se disolvió 8,00 g (36,4 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzaldehído en 80 ml de metanol, y se agregó 5,38 g (65,6 mmol, 1,8 eq.) de acetato de sodio. Luego se agregó de a poco 2,79 g (40,1 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se absorbió en 200 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y filtraron Se concentró el filtrado a presión reducida. El producto bruto se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 6,50 g (72% de teoría)

LC/MS [Método 18]: $R_t$ = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 236 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 11,74 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H).

**Ejemplo 2.21B**

[3-(2-Bromo-4-clorofenil)-1,2-oxazol-5-il]metanol



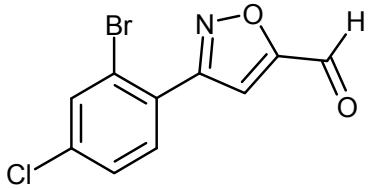

Se disolvió 3,00 g (12,8 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-N-hidroximetanimina (mezcla E/Z) en 60 ml de diclorometano, y se agregó 17,9 g (19,2 mmol, 1,5 eq.) de solución de hipoclorito de sodio acuoso con 8% de resistencia y 1,44 g (25,6 mmol, 2,0 eq.) de prop-2-in-1-ol. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 horas y luego se diluyó con 100 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con 100 ml de agua en cada caso y una vez con 100 ml de solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: éter de petróleo/acetato de etilo, 3:1). Rendimiento: 2,74 g (74% de teoría)

LC/MS [Método 19]: $R_t$ = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 290 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,95 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,74 (t, 1H), 4,63 (d, 2H).

**Ejemplo 2.21C**

[3-(2-Bromo-4-clorofenil)-1,2-oxazol-5-carbaldehído

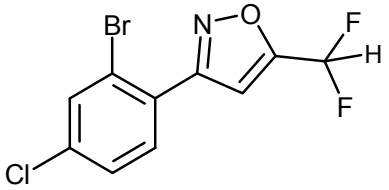


Se disolvió 1,20 g (4,20 mmol) de [3-(2-bromo-4-clorofenil)-1,2-oxazol-5-il]metanol en 15 ml de diclorometano, y una solución de 2,3 g (5,4 mmol, 1,3 eq.) de periodinano Dess-Martin en 15 ml de diclorometano se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y luego se diluyó con 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó una vez con 50 ml de una mezcla 1:1 de solución saturada de tiosulfato de sodio y solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso, dos veces con 50 ml de agua en cada caso y una vez con 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio acuoso. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 1,20 g (99% de teoría)

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,97 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H).

**Ejemplo 2.21D**

3-(2-Bromo-4-clorofenil)-5-(difluorometil)-1,2-oxazol




Se disolvió 1,20 g (4,20 mmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-1,2-oxazol-5-carbaldehído en 24 ml de diclorometano, y se agregó 1,35 g (8,4 mmol, 2,0 eq.) de trifluoruro de dietilaminoazufre. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 horas y luego se diluyó con 60 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con 60 ml de agua en cada caso y una vez con 60 ml de solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: éter de petróleo/acetato de etilo, 20:1). Rendimiento: 1,21 g (93% de teoría)

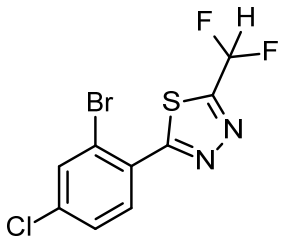
LC/MS [Método 15]: $R_t$ = 1,78 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,00 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,56-7,30 (m, 2H).

$^{19}$F-NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = -118,03 (d).

**Ejemplo 2.22A**

2-(2-Bromo-4-clorofenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol




Una mezcla de 2,60 g (7,9 mmol) de 2-bromo-4-cloro-N'-(difluoroacetil)benzohidrazida y 3,5 g (15,9 mmol, 2,0 eq.) de pentasulfuro de fósforo en 100 ml tolueno se calentó a 130°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a

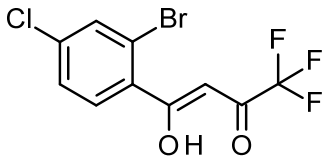
presión reducida. El residuo se dividió entre 500 ml acetato de etilo y 500 ml agua. La capa orgánica se separó, se lavó con 100 ml 0,78 mM solución de hipoclorito de sodio acuoso, 100 ml agua y dos veces con 100 ml salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo-acetato de etilo, 10:1). Rendimiento: 1,28 g (49% de teoría)

LC/MS [Método 15]: $R_t$ = 1,80 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,13-8,10 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,69 (t, 1H).

**Ejemplo 2.23A**

4-(2-Bromo-4-clorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-hidroxibut-3-en-2-ona (mezcla E/Z)

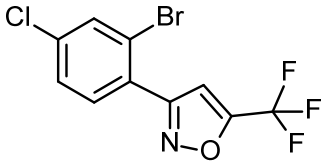



A una solución de 1,34 g (9,4 mmol, 1,1 equiv) de trifluoroacetato de etilo en 15 ml metil *terc*-butil éter se agregó 2,22 g (10,3 mmol, 1,2 equiv) de 25% metóxido de sodio en metanol gota a gota, y luego se agregó una solución de 2,00 g (8,6 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil) etanona en 5 ml metil *terc*-butil éter. Después de agitarse durante 15 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 50 ml metil *terc*-butil éter, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida. Rendimiento: 2,57 g (91% de teoría)

LC/MS [Método 19]: $R_t$ = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 330 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 2.23B**

3-(2-Bromo-4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1,2-oxazol

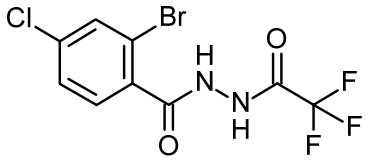



A una solución de 2,37 g (7,2 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutano-1,3-diona en 10 ml ácido acético se agregó 0,60 g (8,6 mmol, 1,2 equiv) de clorhidrato de hidroxilamina. Después de agitarse durante 15 h a 90 ºC, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo-acetato de etilo, 20:1). Rendimiento: 2,20 g (94% pureza, 88% de teoría).

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H).

**Ejemplo 2.24A**

2-Bromo-4-cloro-N'-(trifluoroacetil)benzohidrazida



A una solución de 5,00 g (20,0 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzohidrazida en diclorometano (100 ml) se agregó 5,47 g (26,1 mmol) de anhídrido trifluoroacético a 0°C, seguido de adición de 3,45 g (34,1 mmol) de trietilamina a la misma temperatura. Después de agitarse durante 22 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (300 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (2 x 300 ml) y salmuera (2 x 300 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida para dar 5,00 g (69% de teoría) del compuesto del título.

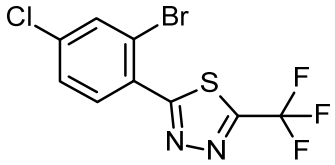
LC/MS [Método 19]: $R_t$ = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 11,85 (brs, 1H), 10,84 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H).

$^{19}$F-NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = -73,73 (s, 3F).

**Ejemplo 2.24B**

2-(2-Bromo-4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol



Una mezcla de 2,00 g (5,8 mmol) de 2-bromo-4-cloro-N'-(trifluoroacetil)benzohidrazida y 2,57 g (11,6 mmol) de pentasulfuro de fósforo en tolueno (100 ml) se calentó a 130°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con 0,78M hipoclorito de sodio (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo) para dar 1,29 g (60% de teoría) del compuesto del título.

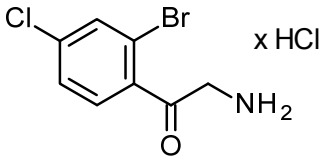
LC/MS [Método 20]: $R_t$ = 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,34-8,12 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 1H).

$^{19}$F-NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = -57,92 (s, 3 F).

**Ejemplo 2.25A**

Clorhidrato de 2-amino-1-(2-bromo-4-clorofenil)etanona



A una solución de 5,00 g (16,0 mmol, 1,0 equiv) de 2-bromo-1-(2-bromo-4-

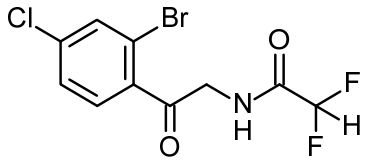
clorofenil)etanona en cloroformo (50 ml) se agregó 2,29 g (16,3 mmol, 1,02 equiv) de hexametilentetramina a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 4 horas a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml), se secó al vacío para dar un sólido, que se disolvió en metanol (50 ml), y luego se agregó 20 ml de ácido clorhídrico concentrado a la mezcla y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar 7,00 g del compuesto del título, que se usó para el próximo paso directamente sin purificación adicional.

LC-MS [Método 13]: $R_t$ = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 250 [M+H]+

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,43 (br s, 3H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 4,49 (s, 2H).

**Ejemplo 2.25B**

N-[2-(2-Bromo-4-clorofenil)-2-oxoetil]-2,2-difluoroacetamida



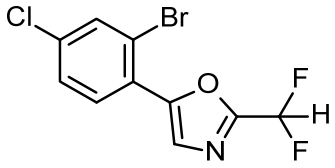

A una solución de 6,00 g (21,0 mmol, 1,0 equiv) de clorhidrato de 2-amino-1-(2-bromo-4-clorofenil)etanona en diclorometano (200 ml) se agregó 4,76 g (27,3 mmol, 1,3 equiv) de anhídrido difluoroacético y 3,62 g (35,7 mmol, 1,7 equiv) de trietilamina a 0°C. Después de agitarse durante 22 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (300 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 300 ml) y salmuera (2 x 300 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo-acetato de etilo, 3:1) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 3,00 g (95% pureza, 41% de teoría).

LC-MS [Método 13]: $R_t$ = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 327 [M+H]+

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,29 (brs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 6,34 (t, 1H), 4,53 (d, 2H).

**Ejemplo 2.25C**

5-(2-Bromo-4-clorofenil)-2-(difluorometil)-1,3-oxazol




A una solución de 3,00 g (9,2 mmol, 1,0 equiv) de N-[2-(2-bromo-4-clorofenil)-2-oxoetil]-2,2-difluoroacetamida en cloroformo (300 ml) se agregó 3,91 g (27,5 mmol, 3,0 equiv) de pentóxido de fósforo. La mezcla resultante se calentó durante 24 horas a 60°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa acuosa se ajustó a pH= 7 con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 500 mL), se secaron en sulfato de sodio anhidro,

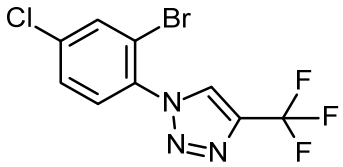
filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo-acetato de etilo, 50:1) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 1,21 g (42% de teoría)

LC-MS [Método 15]: $R_t$ = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 310 [M+H]+

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,00-7,98 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,31 (t, 1H).

**Ejemplo 2.26A**

1-(2-Bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol



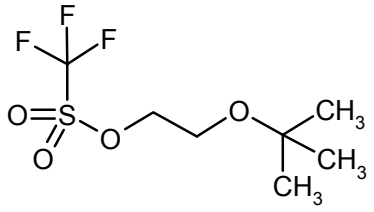

Se disolvió (10,4 g, 44,7 mmol) de 1-azido-2-bromo-4-clorobenceno en acetonitrilo (600 ml) en un matraz de 3 bocas (equipado con un globo vacío para agarrar el exceso de gas y evitar aumento de presión: sin embargo, permaneció vacío durante la reacción) y se agregó (690 mg, 4,8 mmol) de óxido de cobre(I). Se burbujeó suavemente trifluoropropileno (cilindro de 5 g) a través de la solución durante 10-15 minutos hasta que el cilindro estuvo vacío. Después de tapar el matraz y 3 días de agitación se observó aproximadamente 80% de conversión en producto, se agregó otro 1 g de gas de un segundo cilindro de 5 g y la solución se agitó durante la noche. La solución se concentró y el residuo se filtró sobre un tapón de sílice con heptano/DCM 1:1. El material eluido se cristalizó a partir de heptano para dar un primer cultivo de 9,5 g, otros 0,9 g se precipitaron a partir del licor madre. Los lotes se combinaron. Rendimiento: 10,4 g (71% de teoría)

LC-MS [Método 10]: $R_t$ = 2,04 min; MS (ESIpos): m/z = 328 [M+H]+

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,42 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H).

**Ejemplo 3.1A**

Trifluorometanosulfonato de 2-*terc*-butoxietilo

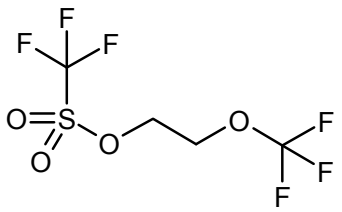



A -78 °C, se hicieron reaccionar 473 mg (4,00 mmol) de 2-*terc*-butoxietanol y 0,75 ml (4,40 mmol, 1,1 eq.) de anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de 0,61 ml (4,4 mmol, 1,1 eq.) de trietilamina de acuerdo con el Método General 7A. El producto bruto se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 4,38 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 1,19 (s, 9H).

**Ejemplo 3.2A**

Trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometoxi)etilo

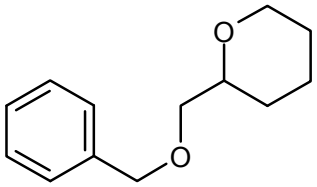


A -78 °C, se hicieron reaccionar 200 mg (1,54 mmol) de 2-(trifluorometoxi)etanol y 0,29 ml (1,69 mmol, 1,1 eq.) de anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de 0,24 ml (1,69 mmol, 1,1 eq.) de trietilamina de acuerdo con el Método General 7A. El producto bruto se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 4,59-4,52 (m, 2H), 4,41-4,35 (m, 2H).

**Ejemplo 3.3A**

2-[(benciloxi)metil]tetrahidro-2*H*-piran (racemato)



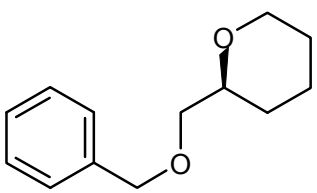
A 0 °C, una solución de 25,0 g (215 mmol) de tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetanol (racemato) en 500 ml de THF se agregó lentamente a una suspensión de 9,47 g (237 mmol, 60% en aceite mineral) de hidruro de sodio en 500 ml de THF y después de que terminó la adición, la mezcla se agitó a 0 °C por otros 30 min. Luego se agregaron 25,7 ml (215 mmol) de bromuro de bencilo y la mezcla se agitó a 0 °C por otros 30 min y a temperatura ambiente por otra 1 h. La reacción se terminó por la adición de 200 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con 200 ml metil *terc*-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se removió al vacío a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gradiente de acetato de etilo/ciclohexano, 340 g de cartucho de sílice, velocidad de flujo 1000 ml/min), proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 41,9 g (94% de teoría)

LC/MS [Método 3]: $R_t$ = 2,18 min; MS (ESIpos): m/z = 207 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,37-7,25 (m, 5H), 4,47 (s, 2H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,47-3,28 (m, 4H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,58-1,37 (m, 4H), 1,25-1,13 (m, 1H).

**Ejemplo 3.3B**

(*S*)-2-[(benciloxi)metil]tetrahidro-2*H*-piran



Separación de enantiómeros de 41,9 g del racemato del Ejemplo 3.3A dio [además de 16,7 g del enantiómero (*R*) (enantiómero 1): HPLC quiral: $R_t$ = 5,28 min; 99% de ee, pureza 93%, rotación óptica: $[\alpha]_{589}^{20,0}$ = +14,9° (c 0,43 g/100 $cm^3$, cloroformo)] 17,0 g del compuesto del título del Ejemplo 3.3B (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 7,36 min; 96% de ee.

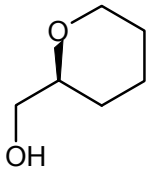
rotación óptica: $[\alpha]_{589}^{20,0}$ = -13,9° (c 0,61 g/100 $cm^3$, cloroformo)

Método de separación: columna: OD-H 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: 95% de isohexano, 5% de 2-propanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: OD-H 5 µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 95% de isohexano, 5% de 2-propanol; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

**Ejemplo 3.3C**

(2*S*)-Tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetanol




Se agregaron 3,51 g (3,30 mmol) de paladio sobre carbono (10%) a una solución de 17,0 g (82,4 mmol) de (S)-2-[(benciloxi)metil]tetrahidro-2*H*-piran (96% de ee, pureza de 96%) en 120 ml de etanol y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión estándar durante la noche. Luego se agregaron otros 1,75 g (1,65 mmol) de paladio sobre carbono (10%) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente por otras 72 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, gradiente de diclorometano/metanol) y las fracciones de producto se liberaron del solvente a < 25 °C y > 50 mbar. Rendimiento: 8,23 g (86% de teoría)

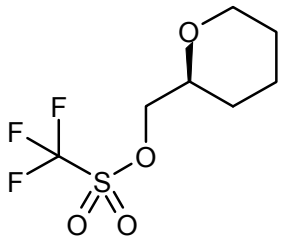
rotación óptica: $[\alpha]_{589}^{20,0}$ = + 9,1° (c 0,36 g/100 $cm^3$, cloroformo), cf. A. Aponick, B. Biannic, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1330-1333.

GC/MS [Método 7]: $R_t$ = 1,82 min; MS: m/z = 116 $(M)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 4,51 (t, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,37-3,18 (m, 4H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,19-1,05 (m, 1H).

**Ejemplo 3.3D**

Trifluorometanosulfonato de (2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetilo



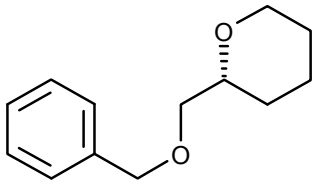

330 mg (2,84 mmol) de (2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetanol y 0,57 ml (3,41 mmol, 1,2 eq.) de anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de 0,48 ml (3,41 mmol, 1,2 eq.) de

trietilamina se reaccionaron de acuerdo con el Método General 7A. El producto bruto se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 4,32 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 4H), 1,28-1,14 (m, 1H).

**Ejemplo 3.4A**

(*R*)-2-[(benciloxi)metil]tetrahidro-2*H*-piran



La separación de enantiómeros de 41,9 g del racemato del Ejemplo 3.3A dio 16,7 g del compuesto del título Ejemplo 3.4A (enantiómero 1): HPLC quiral: $R_t$ = 5,28 min; 99% de ee, pureza del 93%.

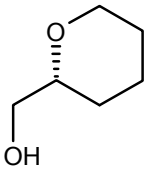
rotación óptica: $[\alpha]_{589}^{20,0}$ = +14,9° (c 0,43 g/100 cm$^3$, cloroformo)

Método de separación: columna: OD-H 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: 95% de isohexano, 5% de 2-propanol; temperatura: 25°C; velocidad de flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: OD-H 5 µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 95% de isohexano, 5% de 2-propanol; velocidad de flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

**Ejemplo 3.4B**

(2*R*)-Tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetanol

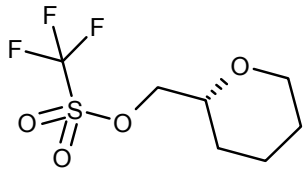


Se agregaron 2,06 g (1,94 mmol) de paladio sobre carbono (10%) a una solución de 10,0 g (48,5 mmol) de (*R*)-2-[(benciloxi)metil]tetrahidro-2*H*-piran (99% de ee) en 70 ml de etanol y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión estándar durante la noche. Luego se agregaron otros 1,03 g (0,97 mmol) de paladio sobre carbono (10%) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente por otras 72 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 5,36 g (95% de teoría)

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 4,51 (t, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,37-3,18 (m, 4H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,19-1,05 (m, 1H).

**Ejemplo 3.4C**

Trifluorometanosulfonato de (2*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetilo

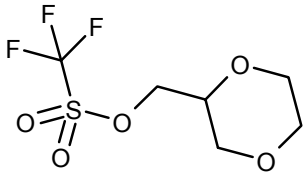


2,50 g (21,5 mmol) de (2*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetanol y 3,98 ml (23,7 mmol, 1,1 eq.) de anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de 3,3 ml (23,7 mmol, 1,1 eq.) de trietilamina se reaccionaron de acuerdo con el Método General 7A. El producto bruto se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 5,4 g (99% de teoría)

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 4,32 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 4H), 1,28-1,14 (m, 1H).

**Ejemplo 3.5A**

Trifluorometanosulfonato de 1,4-dioxan-2-ilmetilo (racemato)

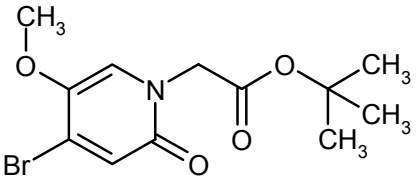


1,0 g (8,04 mmol) de 1,4-dioxan-2-ilmetanol y 1,42 ml (8,44 mmol, 1,05 eq.) de anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de 1,34 ml (9,65 mmol, 1,2 eq.) de trietilamina reaccionaron de acuerdo con el Método General 7A. El producto bruto se hizo reaccionar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

GC/MS [Método 9]: $R_t$ = 2,91 min; MS: m/z = 250 $(M)^+$.

**Ejemplo 4.1A**

(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato de *terc*-butilo



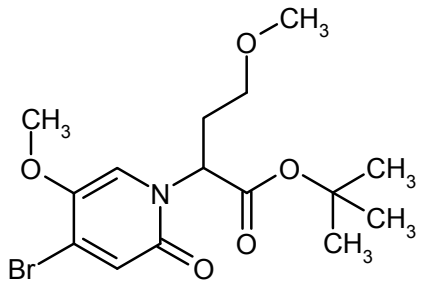
12,0 g (58,8 mmol) de 4-bromo-5-metoxipiridin-2(1*H*)-ona [descrita en WO 2014/154794] y 12,2 g (88,2 mmol, 1,5 eq.) de carbonato de potasio se cargaron inicialmente en 267 ml de DMF, se agregaron 10,6 ml (70,6 mmol, 1,2 eq.) de bromoacetato de *terc*-butilo y la mezcla se agitó a 50 °C durante 80 min. Luego la mezcla de reacción se concentró. Se agregaron 120 ml de agua, la mezcla se agitó durante 5 min y se filtró con succión y el producto se lavó con agua, se suspendió en acetonitrilo y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: diclorometano/metanol, 0-12%). Rendimiento: 15,0 g (80% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,49 min; MS (ESIpos): m/z = 318 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,53 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

**Ejemplo 4.1B**

2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato)



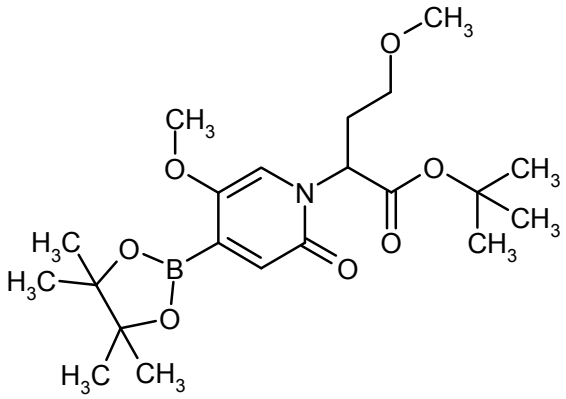
Bajo argón y a -70 °C, se agregaron 15 ml (1,0M en THF, 1,35 eq.) de amida de bis(trimetilsilil)litio gota a gota a una solución de 3,6 g (10,9 mmol) de (4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato de *terc*-butilo en 138 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 20 min. Se agregaron 1,93 ml (12,5 mmol, 1,15 eq.) de trifluorometanosulfonato de 2-metoxietilo gota a gota y la mezcla se agitó a -70 °C durante 15 min y a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -70 °C nuevamente, se agregaron 4,9 ml (1,0M en THF, 0,45 eq.) de amida de bis(trimetilsilil)litio gota a gota seguido de, después de 15 min, 0,65 ml (4,2 mmol, 0,39 eq.) de trifluorometanosulfonato de 2-metoxietilo y la mezcla se agitó a -70 °C durante 15 min y a TA durante 3 h. Primero 40 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después 40 ml de agua y 350 ml de acetato de etilo se agregaron a la mezcla de reacción. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-60%). Rendimiento 3,09 g (95% puro, 72% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 376 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,36 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,04 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,39-3,29 (m, 1H), 3,20-3,03 (m, 4H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

**Ejemplo 4.1C**

4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2*H*)-il]butanoato de *terc*-butilo (racemato)



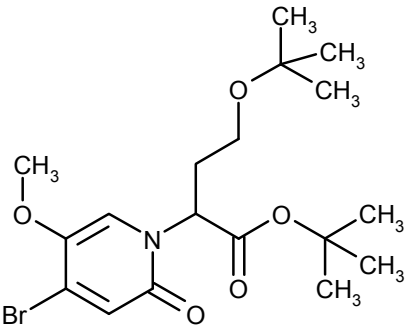
Bajo argón, 6,00 g (15,5 mmol) de 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato), 4,32 g (17,0 mmol, 1,1 eq.) de bis(pinacolato)diboron y 4,55 g (46,4 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio se cargaron

inicialmente en 84 ml de dioxano, se agregaron 379 mg (0,464 mmol, 0,03 eq) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de kieselguhr y la torta de filtrado se lavó con dioxano. El filtrado se concentró y secó a 40 °C a alto vacío. Rendimiento: 9,90 g (pureza 66%, cuant.).

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,09 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,00 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,36-3,27 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,27 (s, 12H).

**Ejemplo 4.2A**

2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-terc-butoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato)



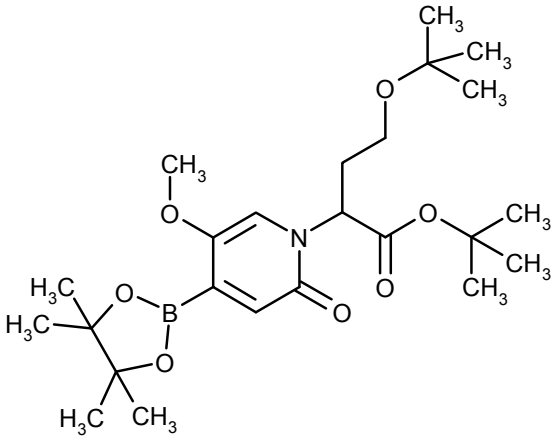
Bajo argón y a -70 °C, 22,9 ml (1,0M en THF, 1,35 eq.) de bis(trimetilsilil)litio amida se agregaron gota a gota a una solución de 5,4 g (16,9 mmol) de (4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato de *terc*-butilo en 250 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 20 min. Se agregaron 5,3 g (pureza 92%, 19,5 mmol, 1,15 eq.) de trifluorometanosulfonato de 2-*terc*-butoxietilo gota a gota y la mezcla se agitó a -70 °C durante 15 min y a TA durante 1,5 h. Primero 100 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego 100 ml de agua y 300 ml de acetato de etilo se agregaron a la mezcla de reacción. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-50%). Rendimiento: 4,73 g (65% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,36 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,08 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,37-3,22 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,37-2,15 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,04 (s, 9H).

**Ejemplo 4.2B**

4-terc-butoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de *terc*-butilo (racemato)

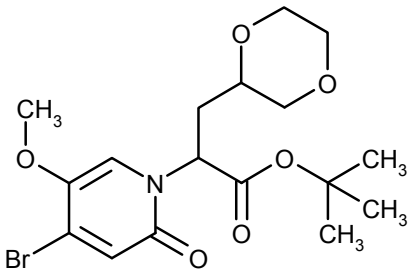


Bajo argón, 4,7 g (11,3 mmol) de 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-terc-butoxibutanoato (racemato), 3,15 g (12,4 mmol, 1,1 eq.) de bis(pinacolato)diboron y 3,32 g (33,9 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio se cargaron inicialmente en 110 ml de dioxano, se agregaron 277 mg (0,339 mmol, 0,03 eq) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de kieselguhr y la torta de filtrado se lavó con diclorometano y acetonitrilo. El filtrado se concentró y secó a 40 °C a alto vacío. Rendimiento: 7,68 g (pureza 68%, cuant.).

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,08 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,03 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,31-2,13 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,26 (s, 12H), 1,05 (s, 9H).

**Ejemplo 4.3A**

2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica)

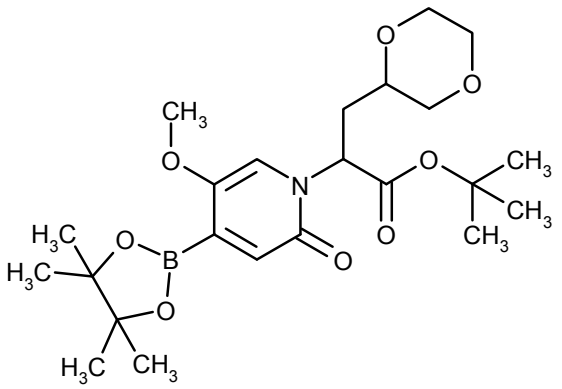


Bajo argón y a -70 °C, 6,7 ml (1,0M en THF, 1,35 eq.) de bis(trimetilsilil)litio amida se agregaron gota a gota a una solución de 1,64 g (4,95 mmol) de (4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato de *terc*-butilo en 63 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 20 min. Se agregaron 1,5 g (5,7 mmol, 1,15 eq.) de trifluorometanosulfonato de 1,4-dioxan-2-ilmetilo gota a gota y la mezcla se agitó a -70 °C durante 15 min y a TA durante 1,5 h. Primero 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego 30 ml de agua y 150 ml de acetato de etilo se agregaron a la mezcla de reacción. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-65%). Rendimiento: 1,59 g (73% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,64 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 4.3B**

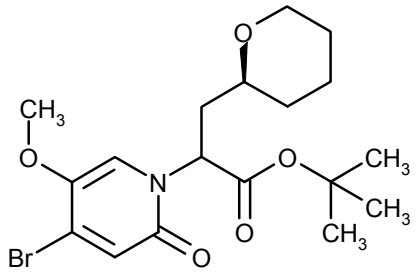
3-(1,4-dioxan-2-il)-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica)



Bajo argón, 560 mg (1,3 mmol) de 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metoxibutanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica), 366 mg (1,44 mmol, 1,1 eq.) de bis(pinacolato)diboron y 386 mg (3,9 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio se cargaron inicialmente en 13,6 ml de dioxano, se agregaron 32 mg (39 µmol, 0,03 eq) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de kieselguhr y la torta de filtrado se lavó con dioxano. El filtrado se concentró y secó a 40 °C a alto vacío. El producto bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 1,13 g (53% pureza, 98% de teoría).

**Ejemplo 4.4A**

2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica)

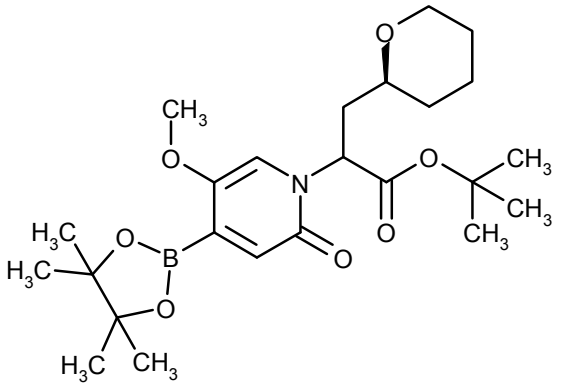


Bajo argón y a -70 °C, 7,4 ml (1,0M en THF, 1,35 eq.) de bis(trimetilsilil)litio amida se agregaron gota a gota a una solución de 1,75 g (5,50 mmol) de (4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato de *terc*-butilo en 80 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 20 min. Se agregaron 1,62 g (6,33 mmol, 1,15 eq.) de trifluorometanosulfonato de (2S)-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetilo gota a gota y la mezcla se agitó a -70 °C durante 15 min y a TA durante 1,5 h. Primero 30 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego 30 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo se agregaron a la mezcla de reacción. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 20-35%). Rendimiento 1,77 g (94% puro, 72% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 416 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 4.4B**

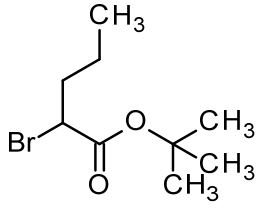
2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica)



Bajo argón, 1,77 g (3,98 mmol, pureza del 94%) de 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica), 1,11 g (4,37 mmol, 1,1 eq.) de bis(pinacolato)diboron y 1,17 g (11,9 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio se cargaron inicialmente en 40 ml de dioxano, se agregaron 97,4 mg (119 µmol, 0,03 eq) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de kieselguhr y la torta de filtrado se lavó con dioxano. El filtrado se concentró y secó a 40 °C a alto vacío. El producto bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 2,74 g (67% pureza, 100% de teoría).

**Ejemplo 4.5A**

2-bromopentanoato de terc-butilo (racemato)

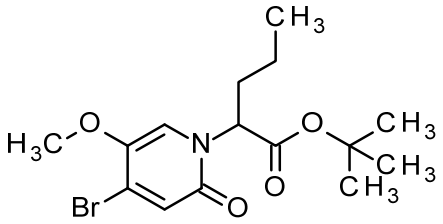


Ácido 2-bromopentanoico (3,00 g, 16,6 mmol) se disolvió en acetato de terc-butilo (56 ml, 410 mmol), y ácido perclórico (71 µl, pureza del 70%, 830 µmol) se agregó a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Luego se agregaron 75 ml de agua. La fase orgánica se separó y lavó con 50 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio de 5% de resistencia y 20 ml de agua. Luego la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 3,40 g (94% pureza, 81% de teoría).

LC/MS [Método 9]: $R_t$ = 2,89 min; MS (EIpos): m/z = 221 $[M-15]^+$.

**Ejemplo 4.5B**

2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de terc-butilo (racemato)



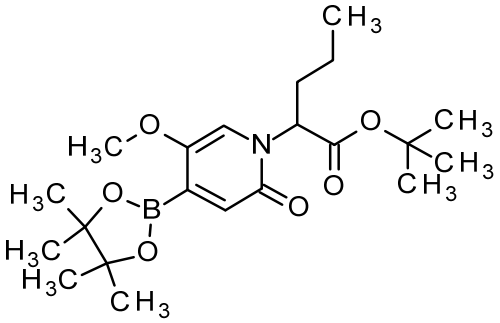
Bajo argón y a TA , (3,28 g, 23,7 mmol) de carbonato de potasio y 2-bromopentanoato de terc-butilo (racemato) (5,00 g, pureza de 90%, 19,0 mmol) se agregaron a una solución de 4-bromo-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (3,40 g, pureza de 95%, 15,8 mmol) [descrito en WO 2014/154794] en 70 ml de dimetilformamida y la mezcla se agitó luego a 50 °C durante 70 min. Después de retirar la dimetilformamida y la adición de 120 ml de agua y 120 ml de acetato de etilo y separación de fases, la fase orgánica se lavó con agua y con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), se filtró y concentró a presión reducida. Luego el producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo, 0-50%). Rendimiento: 3,10 g (53% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,93 min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[M+H]^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,36 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,27-1,09 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

**Ejemplo 4.5C**

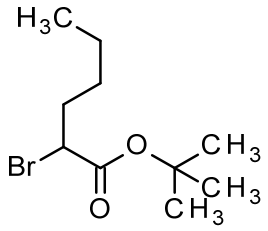
2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]pentanoato de terc-butilo (racemato)



Bajo argón, 1,55 g (4,22 mmol) de 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)pentanoato de terc-butilo (racemato), 1,18 g (4,64 mmol, 1,1 eq.) de bis(pinacolato)diboron y 1,24 g (12,7 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio se cargaron inicialmente en 42 ml de dioxano, se agregaron 207 mg (0,253 mmol, 0,03 eq) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de kieselguhr y la torta de filtrado se lavó con dioxano. El filtrado se concentró y secó a 40 °C a alto vacío. Rendimiento: 3,02 g (57% pureza, 100% de teoría). El producto bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

**Ejemplo 4.6A**

2-bromohexanoato de terc-butilo (racemato)

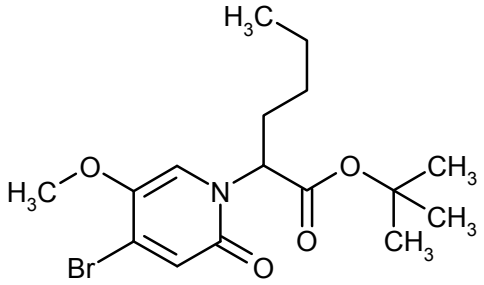


Ácido 2-bromohexanoico (2,9 ml, 21 mmol) se disolvió en acetato de terc-butilo (69 ml, 510 mmol), y ácido perclórico (88 µl, pureza del 70%, 1,0 mmol) se agregó a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. Luego se agregaron 100 ml de agua. La fase orgánica se separó y lavó con 70 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio de 5% de resistencia y 20 ml de agua. Luego la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento: 5,22 g (95% pureza, 96% de teoría).

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 4,35 (t, 1H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,22 (m, 4H), 0,89-0,84 (m, 3H).

**Ejemplo 4.6B**

2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)hexanoato de terc-butilo (racemato)

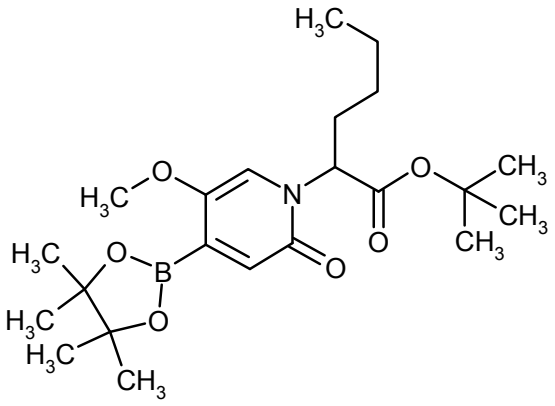


Bajo argón y a TA, se agregó (196 mg, 60% en aceite mineral, 4,89 mmol) de hidruro de sodio a una solución de 4-bromo-5-metoxipiridin-2(1H)-ona (1,00 g, pureza de 95%, 4,66 mmol) [descrito en WO 2014/154794] en 2,4 ml de dimetilformamida y 9,4 ml de 1,2-dimetoxietano y la mezcla se agitó durante 5 min. Luego se agregaron (809 mg, 9,31 mmol) de bromuro de litio y la mezcla de reacción se trató en un baño ultrasónico durante 10 min. Una solución de (1,72 g, pureza de 95%, 6,52 mmol) 2-bromohexanoato de terc-butilo (racemato) en 1,8 ml de 1,2-dimetoxietano se agregó luego gota a gota y la mezcla se agitó a 65 °C durante 4 horas. Luego de enfriar, se retiró la dimetilformamida a presión reducida y luego el residuo se purificó por cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 20-50%). Rendimiento: 1,25 g (72% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 4.6.C**

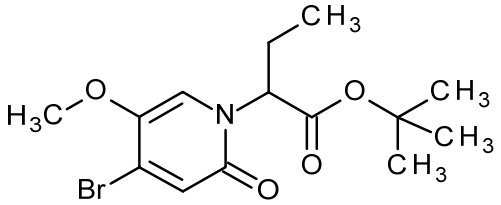
2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]hexanoato de terc-butilo (racemato)



Bajo argón, 600 mg (1,60 mmol) de 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)hexanoato de terc-butilo (racemato), 448 mg (1,76 mmol, 1,1 eq.) de bis(pinacolato)diboron y 472 mg (4,81 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio se cargaron inicialmente en 16 ml de dioxano, se agregaron 78,5 mg (96,2 µmol, 0,06 eq) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de kieselguhr y la torta de filtrado se lavó con dioxano. El filtrado se concentró y secó a 40 °C a alto vacío. Rendimiento: 1,16 g (57% pureza, 98% de teoría). El producto bruto se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

**Ejemplo 4.7A**

2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)butanoato de terc-butilo (racemato)

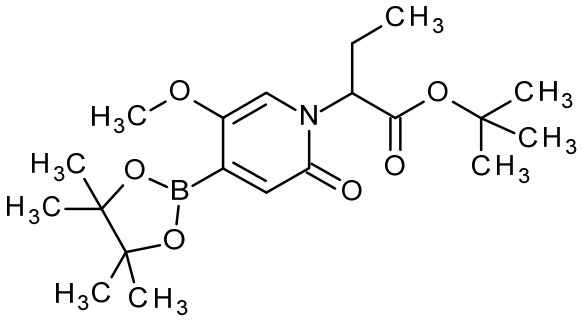


Bajo argón y a -78 °C, se agregaron 21,22 ml (1,0M en THF, 1,35 eq.) de bis(trimetilsilil)litio amida gota a gota a una solución de 5,00 g (15,72 mmol) (4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato de *terc*-butilo en 295 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 15 min. Se agregaron 2,14 ml (16,50 mmol, 1,05 eq.) de trifluorometanosulfonato de etilo gota a gota y la mezcla se agitó a -70 °C durante 15 min y a TA durante la noche. En primer lugar, se agregaron 30 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se extrajo posteriormente dos veces con 20 ml de terc-butil metil éter en cada caso. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 3,26 g (60% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 346 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 4.7B**

2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato)

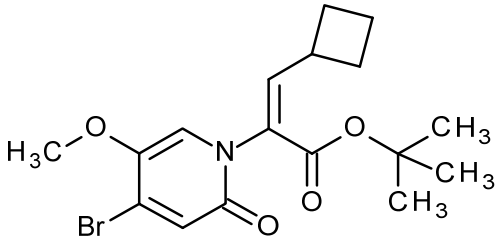


Bajo argón, 5,00 g (14.4 mmol) de 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)butanoato de terc-butilo (racemato), 4,03 g (15.9 mmol, 1.1 eq.) de bis(pinacolato)diboron y 4,25 g (43.32 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio se cargaron inicialmente en 105 ml de dioxano, se agregaron 354 mg (0.433 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de kieselguhr y la torta de filtrado se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y secó a alto vacío. Rendimiento: 9,69 g (pureza 50%, 58% de teoría) El producto se usó sin purificación adicional.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 312 $(M+H)^+$ [fragmento de ácido borónico].

**Ejemplo 4.8A**

(2E)-2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-ciclobutilacrilato de terc-butilo (racemato)



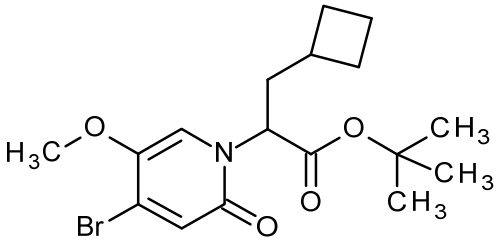
3,00 g (9,43 mmol) de (4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de *terc*-butilo se cargaron inicialmente en 60,0 ml de THF, la mezcla se enfrió hasta -78 °C y 13,20 ml (13,20 mmol) de bis(trimetilsilil)litio amida (1M en THF) se agregaron luego gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min y luego se llevó hasta TA y se agitó a TA durante la noche. Luego se agregaron 180 ml de solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 2,27 g (62% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,95 min; MS (ESIpos): m/z = 384 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,15 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,15-1,70 (m, 6H), 1,41 (s, 9H).

**Ejemplo 4.8B**

2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-ciclobutilpropanoato de terc-butilo (racemato)



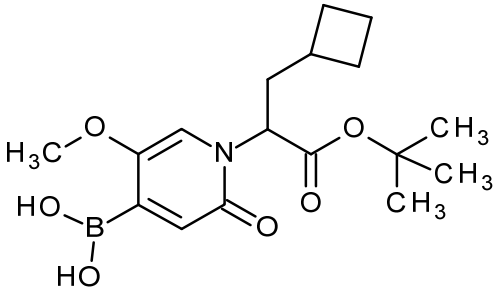
A TA, 5,93 ml de una solución de complejo de 1,2-fenilenebis(difenilfosfina)-hidridocobre (1:1) en tolueno [solución de reactivo "Hot Stryker´s", preparado de manera análoga a B.A. Baker *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 289-292], se agregaron a 318 mg (0,83 mmol) de (2E)-2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-ciclobutilacrilato de terc-butilo y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Luego se agregó solución saturada acuosa de cloruro de amonio a la mezcla, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 271 mg (85% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 386 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,35 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,03-4,88 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,84-1,58 (m, 4H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

**Ejemplo 4.8C**

Ácido [1-(1-terc-butoxi-3-ciclobutil-1-oxopropan-2-il)-5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]bórico (racemato)

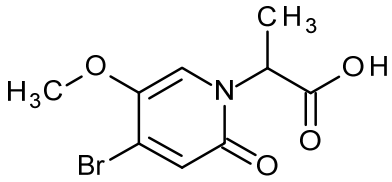


Bajo argón, 1,00 g (2,59 mmol) de 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-ciclobutilpropanoato de terc-butilo (racemato), 723 mg (2,85 mmol, 1,1 eq.) de bis(pinacolato)diboron y 762 mg (7,77 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio se cargaron inicialmente en 27 ml de dioxano, se agregaron 63,4 mg (0,078 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de kieselguhr y la torta de filtrado se lavó con diclorometano y acetonitrilo. El filtrado se concentró y secó a alto vacío. Rendimiento: 1,77 g (pureza 51%, cuant.). El producto se usó sin purificación adicional.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,56 min; MS (ESIpos): m/z = 352 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 4.9A**

Ácido 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico (racemato)



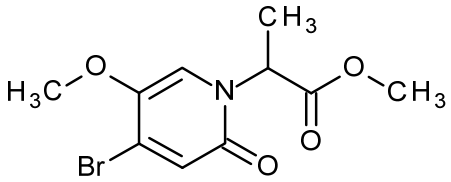
500 mg (2,45 mmol) de 4-bromo-5-metoxipiridin-2(1H)-ona [descrito en WO 2014/154794], 289 mg (2,57 mmol) de terc-butóxido de potasio y 836 mg (4,90 mmol) de di-terc-butóxido de magnesio se cargaron inicialmente en 10,0 ml de THF y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. A 0°C, 375 mg (2,45 mmol) de ácido 2-bromopropanoico se agregaron luego gota a gota y la mezcla de reacción se a TA durante 1 h y a 50 °C por 2 días. La mezcla se acidificó por adición de ácido clorhídrico 4M y se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo). Durante la concentración de las fracciones que contienen producto, los cristales formados que se filtraron, se lavaron con agua y luego se secaron a presión reducida a 40 °C. Rendimiento: 188 mg (28% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.52 min; MS (ESIpos): m/z = 276 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,93 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,16-5,05 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,56 (d, 3H).

**Ejemplo 4.9B**

2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de metilo (racemato)



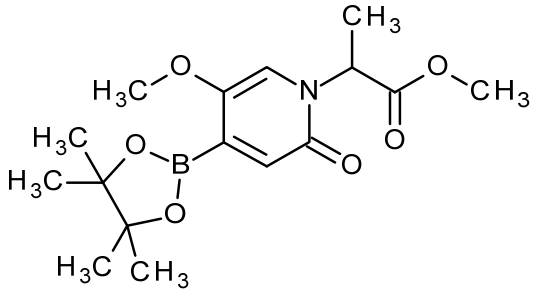
236 mg (0,86 mmol) de ácido 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico (racemato) se cargaron inicialmente en una mezcla de 6,00 ml de tolueno y 3,00 ml de metanol. 0,86 ml de (diazometil)(trimetil)silano (2,0 M en dietil éter) se agregó luego y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Luego la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (mezcla de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 210 mg (85% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 290 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,47 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,16-5,06 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,55 (d, 3H).

**Ejemplo 4.9C**

2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]propanoato de metilo

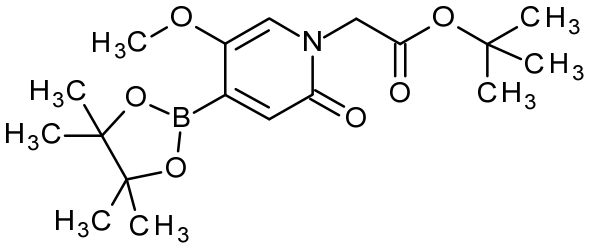


Bajo argón, 210,0 mg (0,72 mmol) de 4-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de metilo (racemato), 201,2 mg (0,80 mmol, 1,1 eq.) de bis(pinacolato)diboron y 213,2 mg (2,17 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio se cargaron inicialmente en 6,91 ml de dioxano, se agregaron 17,7 mg (0,022 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de kieselguhr y la torta de filtrado se lavó con diclorometano y acetonitrilo. El filtrado se concentró y secó a alto vacío. Rendimiento: 399 mg (pureza 61%, cuant.). Se utilizó el producto bruto sin purificación posterior.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 256 $(M+H)^+$ [fragmento de ácido borónico].

**Ejemplo 4.10A**

[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]acetato de terc-butilo

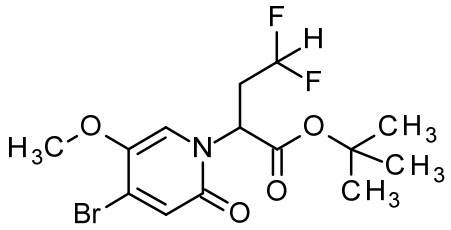


Bajo argón, 800,0 mg (2,51 mmol) de (4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetato de terc-butilo (racemato), 702,4 mg (2,77 mmol, 1,1 eq.) de bis(pinacolato)diboron y 740,3 mg (7,54 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio se cargaron inicialmente en 24,0 ml de dioxano, se agregaron 61,6 mg (0,075 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de kieselguhr y la torta de filtrado se lavó con diclorometano y acetonitrilo. El filtrado se concentró y secó a alto vacío. Rendimiento: 1.40 g (pureza 51%, cuant.). Se utilizó el producto bruto sin purificación posterior.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 284 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 4.11A**

2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4,4-difluorobutanoato de terc-butilo (racemato)



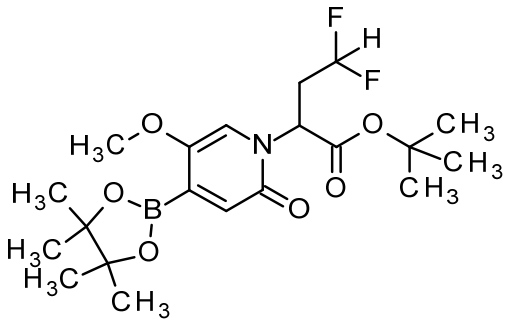
Bajo argón y a -78 °C, 6,20 ml (1,0M en tetrahidrofurano, 1,1 eq.) de bis(trimetilsilil)litio amida se agregaron gota a gota a una solución de 1,79 g (5,64 mmol) de (4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acetato de *terc*-butilo en 43,6 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 15 min. 1,81 g (8,46 mmol, 1,5 eq.) de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (sintetizado de acuerdo con US6867284, página 29) se agregaron gota a gota y la mezcla se agitó -78 °C durante 45 min y a TA durante la noche. Luego , se agregaron 50 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se extrajo posteriormente dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 1,06 g (49% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.76 min; MS (ESIpos): m/z = 382 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,48 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,32-5,98 (m, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,76-2,60 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

**Ejemplo 4.11B**

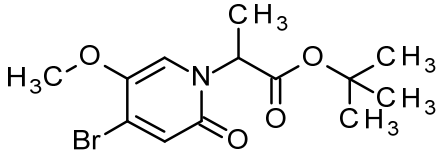
4,4-difluoro-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato)



Bajo argón, 1,06 g (2,76 mmol) de 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4,4-difluorobutanoato de terc-butilo (racemato), 0,77 g (3,04 mmol, 1,1 eq.) de bis(pinacolato)diboron y 0,81 g (8,28 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio se cargaron inicialmente en 26 ml de dioxano, se agregaron 67,6 mg (0,08 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de Celite y la torta de filtrado se lavó con diclorometano y acetonitrilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó al vacío para dar 1,94 g del producto bruto (61% de pureza) que se usó sin purificación adicional.

**Ejemplo 4.12A**

2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de terc-butilo (racemato)

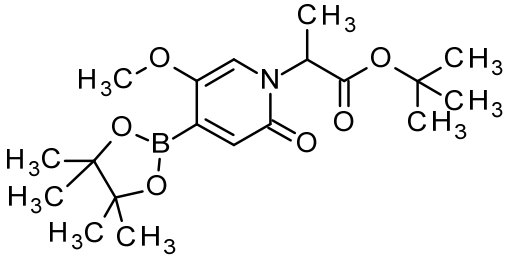


Bajo argón, 12,00 g (58,82 mmol) 4-bromo-5-metoxipiridin-2(1H)-ona [descrito en WO 2014/154794] se mezclaron con 20,32 g (147,04 mmol) de carbonato de potasio en 210 ml de DMF. A esta suspensión, se agregaron 11,71 ml (7,058 mmol) 2-bromopropanoato de terc-butilo (racemato) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se diluyó con 1080 ml 10% de solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con 480 ml de acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con 480 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con solución acuosa de cloruro de sodio al 10%, se secaron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 8,70 g (45% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.26 min; MS (ESIpos): m/z = 332 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 4.12B**

2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]propanoato de terc-butilo (racemato)

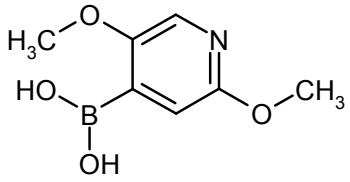


Bajo argón, 13,0 g (39,13 mmol) 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de terc-butilo (racemato), 10,93 g (43,05 mmol) de bis(pinacolato)diboron y 11,42 g (117,40 mmol) de acetato de potasio se cargaron inicialmente en 284 ml de dioxano. A esta suspensión, 0,96 g (1,17 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano se agregaron y la mezcla se a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y filtró a través de Celite y la torta de filtrado se lavó con 90 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó al vacío para dar 1,94 g del producto bruto (50% de pureza) que se usó sin purificación adicional.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 298 $(M+H)^+$ [fragmento de ácido borónico].

**Ejemplo 5.1A**

Ácido 2,5-dimetoxipiridin-4-ilborónico

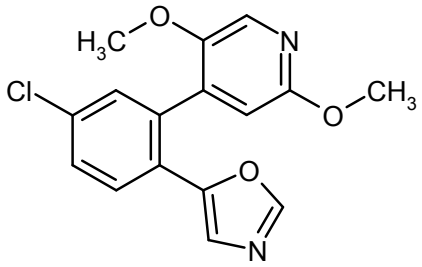


Se hicieron reaccionar 11,53 g (82,9 mmol) de 2,5-dimetoxipiridina de acuerdo con el Método General 1A. El producto deseado se precipitó después de la acidificación de la fase acuosa. Rendimiento: 9,53 g (61% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.47 min; MS (ESIpos): m/z = 184 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 5.1B**

4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,5-dimetoxipiridiana

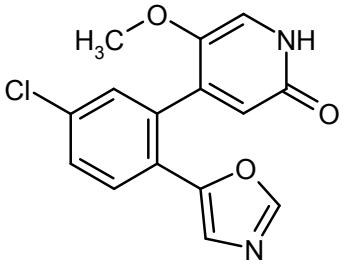


2,59 g (10,0 mmol) de 5-(2-bromo-4-clorofenil)-1,3-oxazol y 2,38 g (13,0 mmol) de ácido 2,5-dimetoxipiridin-4-ilborónico en presencia de 0,08 eq. de cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)/diclorometano monoaducto y 3,0 eq. de carbonato de potasio en dioxano se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 2A. Rendimiento: 1.92 g (61% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 317 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 5.1C**

4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxipiridin-2(1*H*)-ona

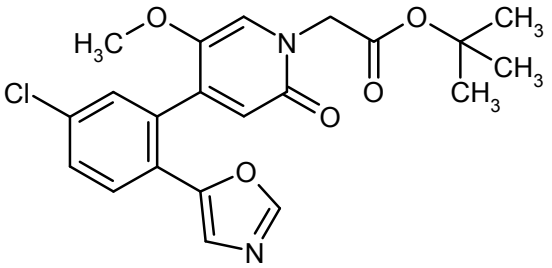


1,92 g (6,07 mmol) de 4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-2,5-dimetoxipiridina y 20 eq. De clorhidrato de piridinio en dimetilformamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 3A a 100 °C. Rendimiento: 1.67 g (94% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.68 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 5.1D**

{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}acetato de *terc*-butilo

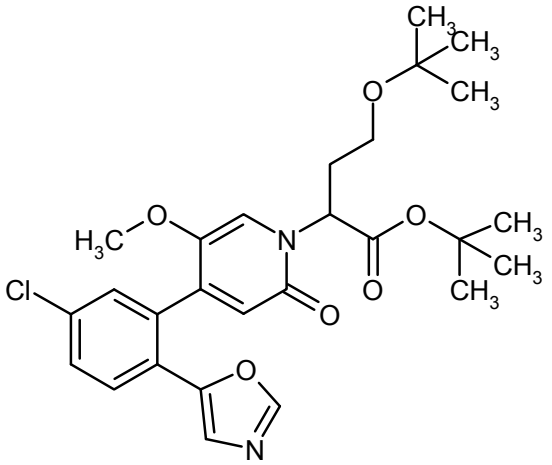


1,16 g (3,75 mmol) de 4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxipiridin-2(1*H*)-ona y 1,2 eq. de bromoacetato en *terc*-butilo en presencia de 1,5 eq. de carbonato de potasio en 11 ml de dimetilformamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 4A a 100 °C. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice, mezcla de diclorometano/metanol). Rendimiento: 1.19 g (76% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.75 min; MS (ESIpos): m/z = 417 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.1A**

4-*terc*-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoato de *terc*-butilo (racemato)

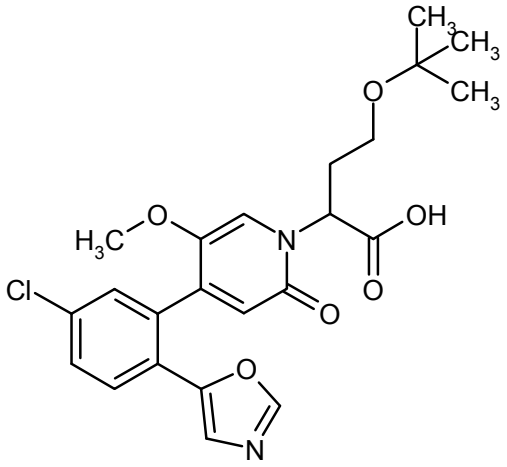


333 mg (0,80 mmol) de {4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}acetato de *terc*-butilo, 320 mg (1,28 mmol, 1,6 eq.) de trifluorometanosulfonato de 2-*terc*-butoxietilo y 0,96 ml (0,96 mmol, 1,2 eq.) de bis(trimetilsilil)litio amida (1M en THF) en 8 ml de THF se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 8A. Después del procesamiento acuoso, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 270 mg (65% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 517 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.1B**

Ácido 4-*terc*-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoico (racemato)



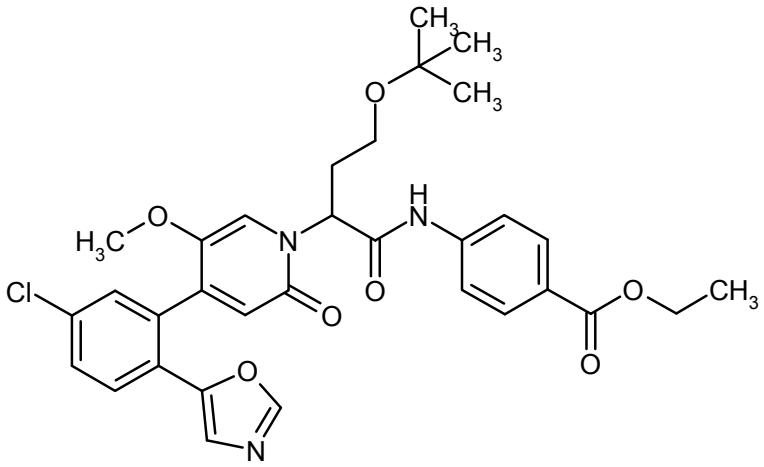
270 mg (0,52 mmol) de ácido 4-*terc*-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoico de *terc*-butilo (racemato) en 15 ml de etanol y 7,5 ml de tetrahidrofurano en presencia de 63 mg (2,61 mmol, 5,0 eq.) de hidróxido de litio se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 6C. Rendimiento: 217 mg (90% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.71 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,94 (br. s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,20 (br. s, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,43-2,35 (m 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).

**Ejemplo 6.1C**

4-[(4-*terc*-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoil)amino]benzoato de etilo (racemato)

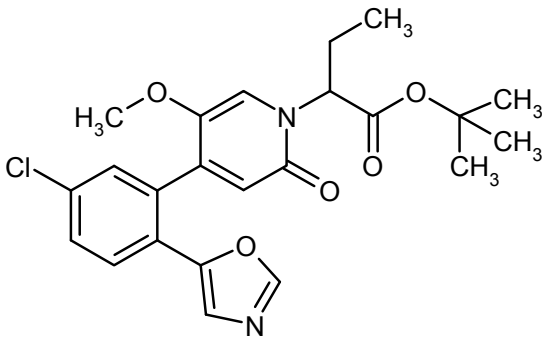


217 mg (0,47 mmol) de ácido 4-*terc*-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoico (racemato) y 86 mg (0,52 mmol, 1,1 eq.) de 4-aminobenzoato de etilo en 8 ml de dimetilformamida se hicieron reaccionar en presencia de 2,2 eq. de *N,N*-diisopropiletilamina y 1,2 eq. de HATU a TA de acuerdo con el Método General 5B. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice, mezcla de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 145 mg (49% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.22 min; MS (ESIpos): m/z = 608 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.2A**

2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoato de *terc*-butilo (racemato)

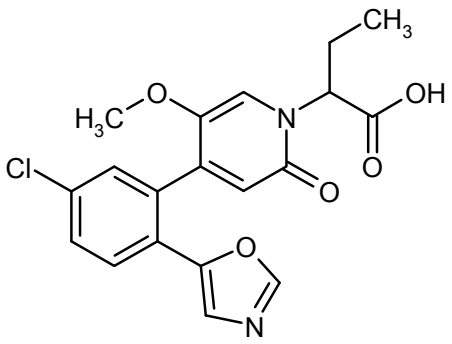


292 mg (0,70 mmol) de {4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}acetato de *terc*-butilo, 187 mg (1,05 mmol, 1,5 eq.) de trifluorometanosulfonato de etilo y 0,84 ml (0,84 mmol, 1,2 eq.) de bis(trimetilsilil)litio amida (1M en THF) en 7 ml de THF se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 8A. Después del procesamiento acuoso, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 137 mg (43% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 445 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.2B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoico (racemato)

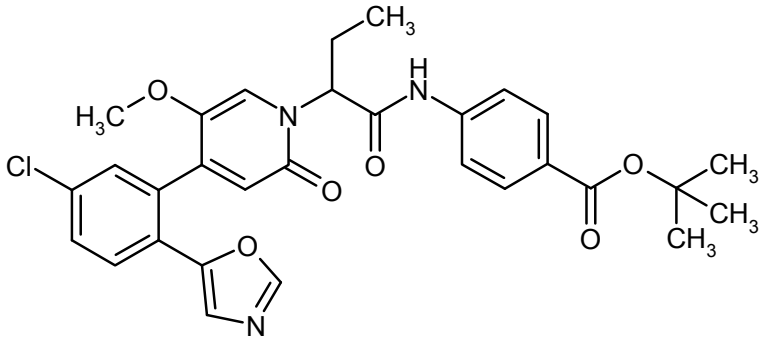


137 mg (0,30 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoico de terc-butilo (racemato) en 5 ml de diclorometano en presencia de 0,47 ml (6,04 mmol, 20 eq.) de ácido trifluoroacético se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 6A. Rendimiento: 150 mg (pureza 85%, cuant.).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.45 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.2C**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoil)amino]benzoato de *terc*-butilo (racemato)

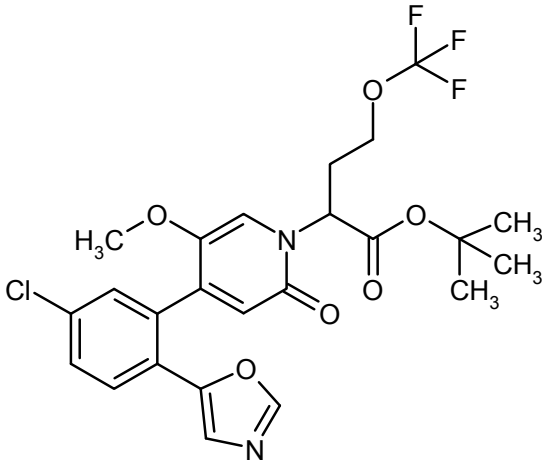


150 mg (pureza de 85%, 0,33 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoico (racemato) y 69 mg (0,36 mmol, 1,1 eq.) de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo en 5 ml de dimetilformamida se hicieron reaccionar en presencia de 2,2 eq. de *N,N*-diisopropiletilamina y 1,2 eq. de HATU a TA de acuerdo con el Método General 5B. El producto bruto se purificó por RP-HPLC (Reprosil C18, gradiente de acetonitrilo/agua). Rendimiento: 138 mg (75% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.23 min; MS (ESIpos): m/z = 564 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.3A**

2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-(trifluorometoxi)butanoato de *terc*-butilo (racemato)

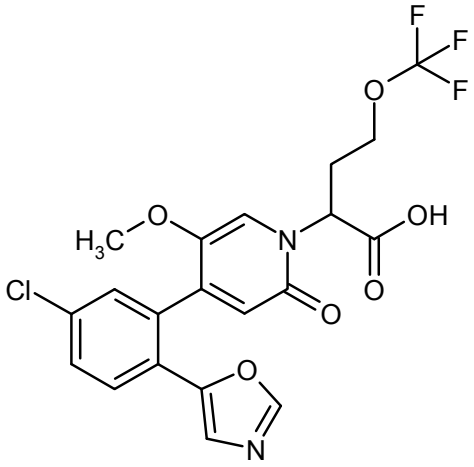


En tres lotes, un total de 633 mg (1,52 mmol) de {4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}acetato y *terc*-butilo 617 mg (2,35 mmol, 1,5 eq.) de trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometoxi)etilo en presencia de 1,2 eq. de bis(trimetilsilil)litio amida (1M en THF) se agregaron de acuerdo con el Método General 8A. Después de la purificación acuosa, los productos brutos combinados se purificaron por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 231 mg (28% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 529 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.3B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-(trifluorometoxi)butanoico (racemato)

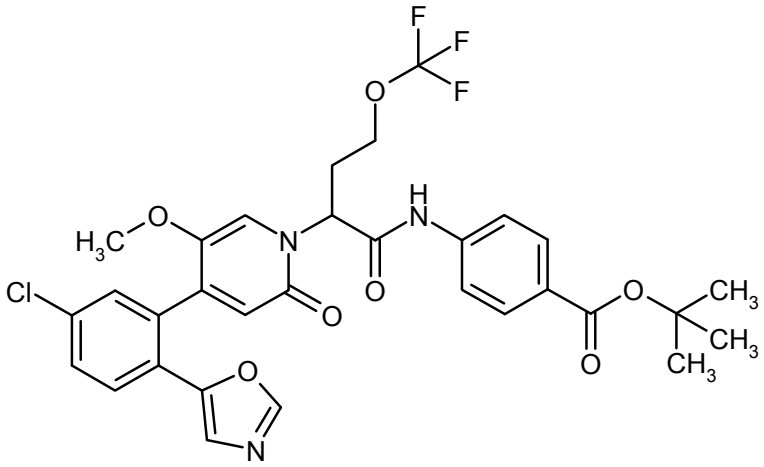


231 mg (0,42 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-(trifluorometoxi)butanoico de terc-butilo (racemato) en 5 ml de diclorometano en presencia de 0,65 ml (8,39 mmol, 20 eq.) de ácido trifluoroacético se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 6A. Rendimiento: 266 mg (cuant.)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.70 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.3C**

4-{[2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-(trifluorometoxi)butanoil]amino}benzoato de *terc*-butilo (racemato)



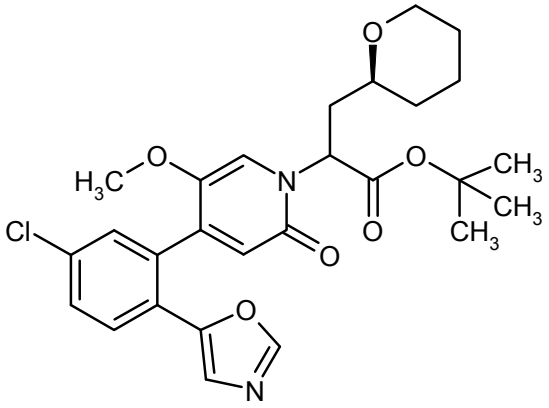
266 mg (85%, 0,56 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-(trifluorometoxi)butanoico (racemato) y 120 mg (0,62 mmol, 1,1 eq.) de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo en 8 ml de dimetilformamida se hicieron reaccionar en presencia de 2,2 eq. de *N,N*-diisopropiletilamina y 1,2 eq. de HATU a TA de acuerdo con el Método General 5A. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice, mezcla de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 172 mg (pureza 94%, 44% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.34 min; MS (ESIpos): m/z = 648 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.4A**

2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-

piran-2-il]propanoato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros)

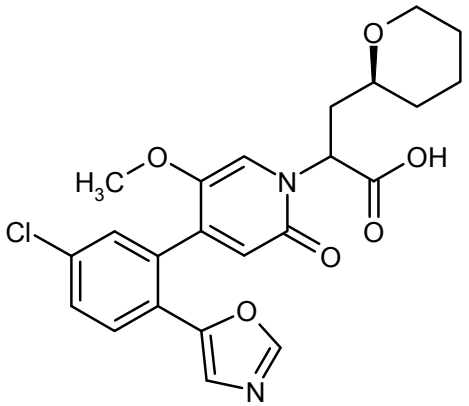


365 mg (0,88 mmol) de {4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}acetato de *terc*-butilo, 386 mg (pureza de 90%, 1,40 mmol, 1,6 eq.) de trifluorometanosulfonato de (2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetilo y 1,05 ml (1,05 mmol, 1,2 eq.) de bis(trimetilsilil)litio amida (1M en THF) en 10 ml de THF se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 8A. Después del procesamiento acuoso, el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 198 mg (43% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.17 min; MS (ESIpos): m/z = 515 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.4B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros)



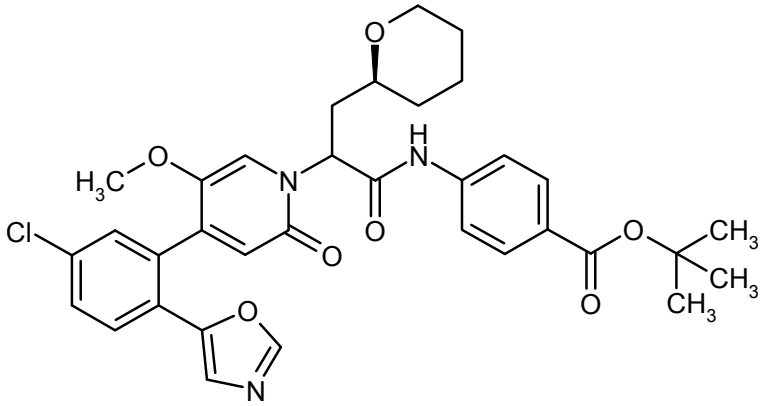
198 mg (0,37 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros) en 5 ml de diclorometano en presencia de 0,58 ml (7,46 mmol, 20 eq.) de ácido trifluoroacético se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 6A. Rendimiento: 222 mg (pureza 88%, cuant.).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,61 min/1,64 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $(M+H)^+$/459 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.4C**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoil)amino]benzoato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros

enantioméricamente puros)

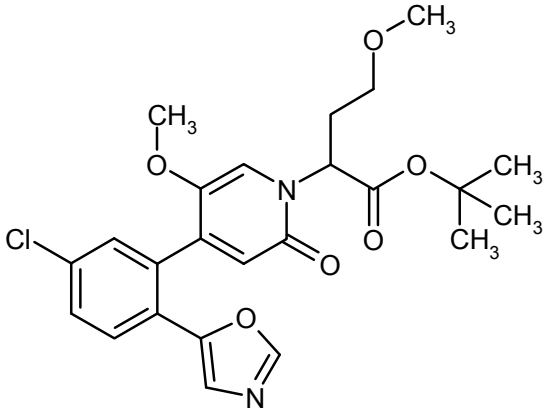


222 mg (pureza de 88%, 0,43 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros) y 90 mg (0,47 mmol, 1,1 eq.) de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo en 10 ml de dimetilformamida se hicieron reaccionar en presencia de 2,2 eq. de *N,N*-diisopropiletilamina y 1,2 eq. de HATU a TA de acuerdo con el Método General 5A. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice, mezcla de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 241 mg (pureza 86%, 77% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,38 min/2,42 min; MS (ESIpos): m/z = 634 $(M+H)^+$/634 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.5A**

2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato)



20 ml de dioxano se agregaron a 1270 mg (1,95 mmol, pureza de 65%) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2*H*)-il]butanoato de *terc*-butilo (racemato), 504 mg (1,95 mmol, 1 eq.) de 5-(2-bromo-4-clorofenil)-1,3-oxazol y 808 mg (5,85 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 48 mg (0,06 mmol, 0,03 eq) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano/acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: diclorometano/metanol, 0-6%). Las fracciones de producto se combinaron y purificaron por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil:

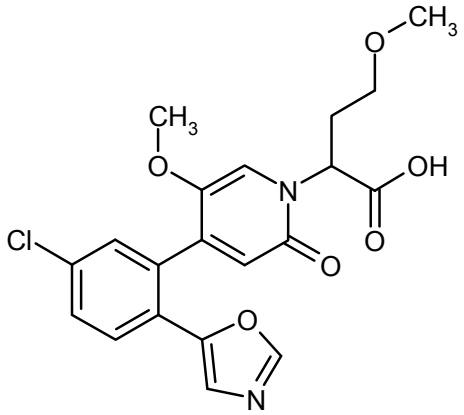
gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1% de ácido fórmico). Rendimiento: 660 mg (71% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,38 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,18-4,95 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 4H), 3,24-3,13 (m, 4H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

**Ejemplo 6.5B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)



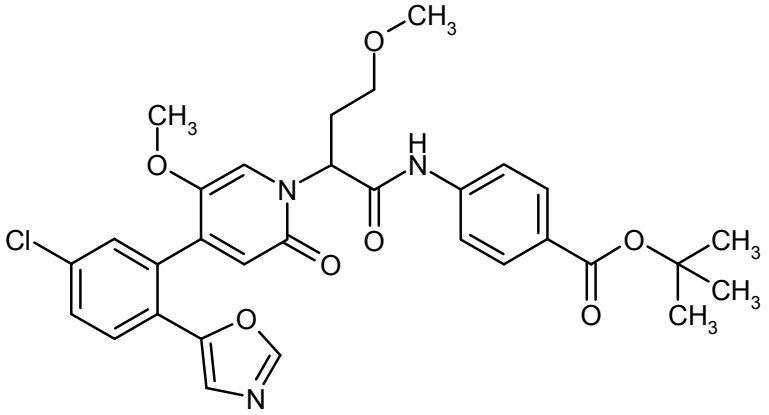
660 mg (1,38 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 13,4 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 700 mg (pureza 80%, 97% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.39 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,38 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,14 (br. s, 1H), 4,82 (br. s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 4H), 2,45-2,27 (m, 2H).

**Ejemplo 6.5C**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoato de *terc*-butilo (racemato)



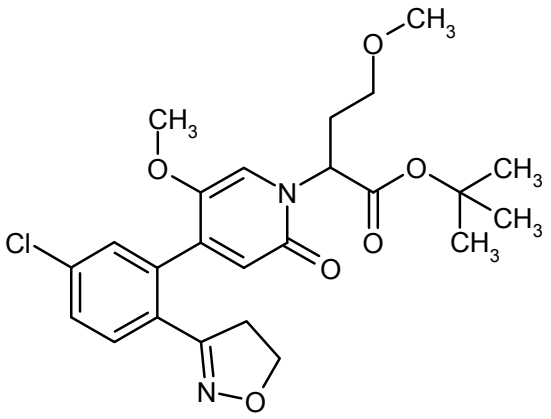
209 mg (pureza de 80%, 0,400 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 116 mg (0,600 mmol) de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo en 3,3 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 210 mg (88% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 594 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,71 (br. s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,76 (br. s, 1H), 3,46-3,38 (m, 4H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,46-2,38 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

**Ejemplo 6.6A**

2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato)



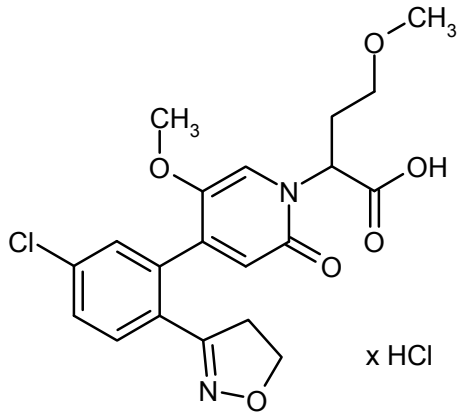
5,5 ml de dioxano se agregaron a 150 mg (0,58 mmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol, 343 mg (0,58 mmol, pureza de 70%, 1 eq.) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2*H*)-il]butanoato de *terc*-butilo (racemato) y 235 mg (1,70 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 14 mg (0,02 mmol, 0,03 eq) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 50-100%). Rendimiento: 166 mg (95% pureza, 58% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,64 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,09-4,98 (m, 1H), 4,33-4,16 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,39-3,08 (m, 7H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

**Ejemplo 6.6B**

Clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)



x HCl

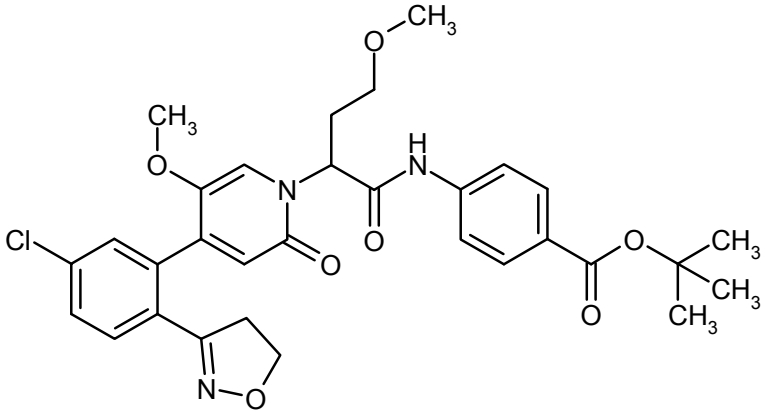
149 mg (0,297 mmol, pureza de 95%) de 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 3,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 134 mg (pureza 95%, 94% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,64 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,21-4,92 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 2 H), 3,53 (s, 3H), 3,40-3,04 (m, 7 H), 2,38-2,25 (m, 2H).

**Ejemplo 6.6C**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoato de *terc*-butilo (racemato)



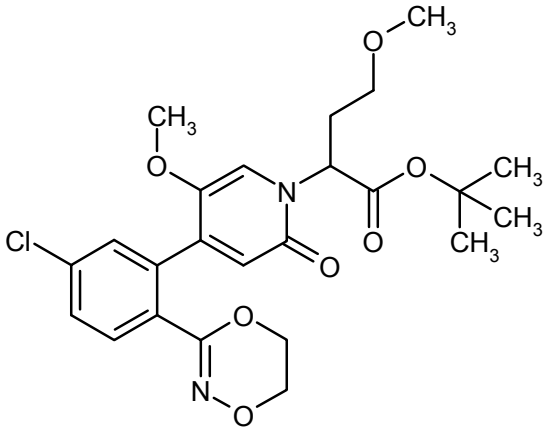
66 mg (0,137 mmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 39,7 mg (0,206 mmol) de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 69,7 mg (84% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.17 min; MS (ESIpos): m/z = 596 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,70 (br. s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 6H), 2,43-2,27 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

**Ejemplo 6.7A**

2-{4-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato)



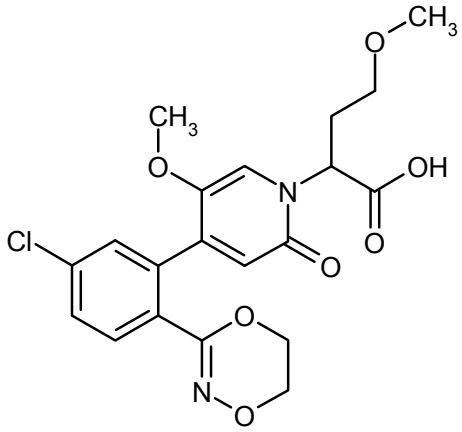
7,3 ml de dioxano se agregaron a 528 mg (0,72 mmol, pureza de 58%) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2*H*)-il]butanoato de *terc*-butilo (racemato), 200 mg (0,72 mmol, 1 eq.) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazina y 300 mg (2,17 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 18 mg (0,02 mmol, 0,03 eq) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano/acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-100%). Rendimiento: 70 mg (20% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.84 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,65-7,60 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,40-3,27 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

**Ejemplo 6.7B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)



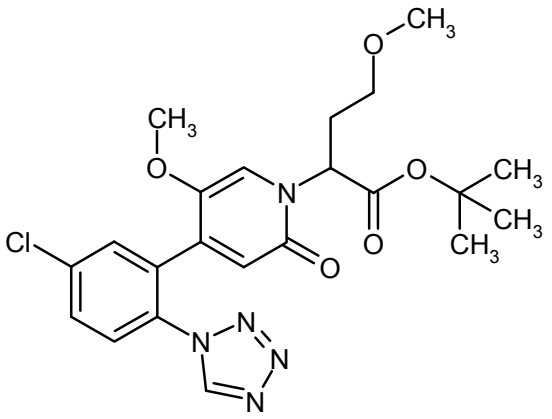
1,3 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) se agregaron a 70 mg (0,142 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por HPLC preparativa (columna RP18; fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0,1% de ácido fórmico). Rendimiento: 36 mg (92% pureza, 54% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 437 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,91 (br. s, 1H), 7,67-7,49 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,17-5,04 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,40-3,27 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 5H), 2,39-2,28 (m, 2H).

**Ejemplo 6.8A**

2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato)



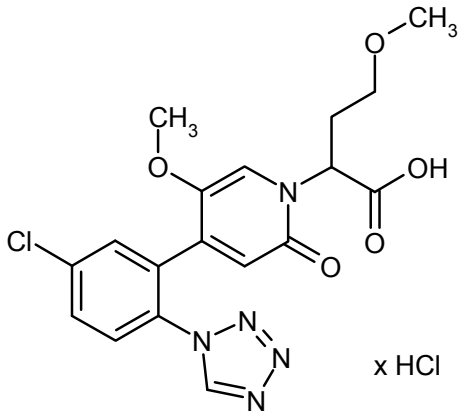
7,0 ml de dioxano se agregaron a 225 mg (0,70 mmol, pureza de 81%) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1*H*-tetrazol, 425 mg (0,72 mmol, pureza de 70%, 1 eq.) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2*H*)-il]butanoato de *terc*-butilo (racemato) y 291 mg (2,11 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 17 mg (0,02 mmol, 0,03 eq) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 50-100%). Las fracciones de producto se combinaron y purificaron por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1% de ácido fórmico). Rendimiento: 64 mg (19% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.73 min; MS (ESIpos): m/z = 476 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,64 (s, 1H), 7,86-7,70 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 3,52-3,20 (m, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

**Ejemplo 6.8B**

Clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)



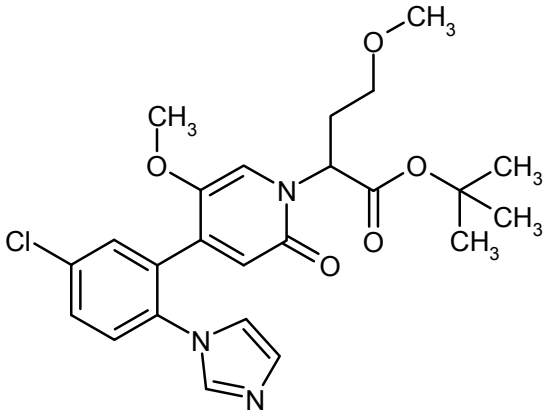
64 mg (0,134 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 1,3 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 58 mg (pureza 95%, 90% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.70 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $(M+H)^+$,

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,66 (s, 1H), 7,87-7,73 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,61 (br. s, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 2H).

**Ejemplo 6.9A**

2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato)



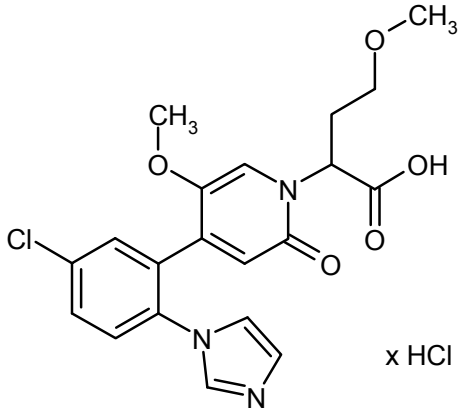
5 ml de dioxano se agregaron a 368 mg (0,504 mmol, pureza de 58%) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2*H*)-il]butanoato de *terc*-butilo (racemato), 130 mg (0,504 mmol, 1 eq.) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1*H*-imidazol y 492 mg (1,51 mmol, 3 eq.) de carbonato de cesio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 41 mg (0,05 mmol, 0,1 eq) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 30-100%). Las fracciones de producto se combinaron y purificaron por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1% de ácido fórmico). Rendimiento: 44 mg (18% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 474 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,67 (dd, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,01-4,92 (m, 1H), 3,36-3,24 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

**Ejemplo 6.9B**

Clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)



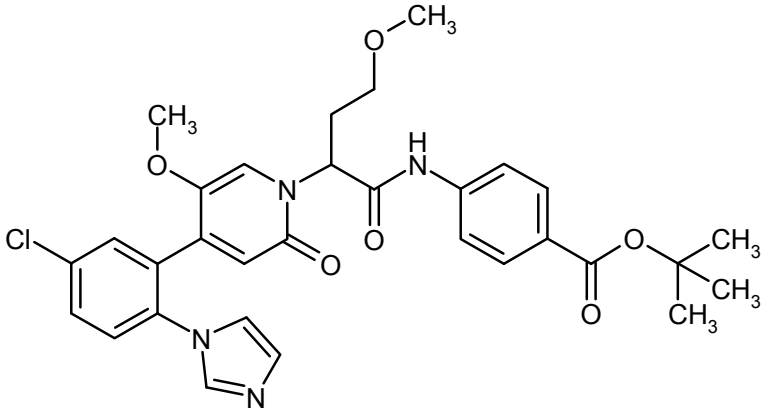

42 mg (0,089 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 3,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 43 mg (pureza 92%, 99% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.52 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 9,38 (s, 1H), 7,88-7,71 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,02 (br. s, 1H), 3,36-3,25 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 2H).

**Ejemplo 6.9C**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoato de *terc*-butilo (racemato)




40 mg (pureza de 92%, 0,081 mmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-(1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 23,5 mg (0,122

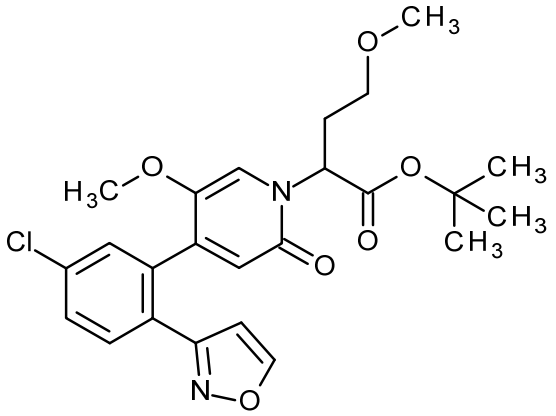
mmol) de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 34,6 mg (72% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 593 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,65 (br. s, 1H), 7,92-7,81 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

**Ejemplo 6.10A**

2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)

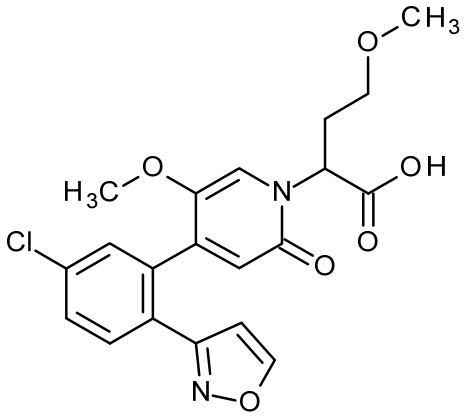


3,8 ml de dioxano se agregaron a 2,8 ml de una solución de 264 mg (625 µmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) en dioxano, 170 mg (pureza de 95%, 625 µmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-1,2-oxazol y 259 mg (1,87 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 30,6 mg (37,5 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-70%). Rendimiento: 210 mg (pureza 80%, 57% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $(M+H)^+$,

**Ejemplo 6.10B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)

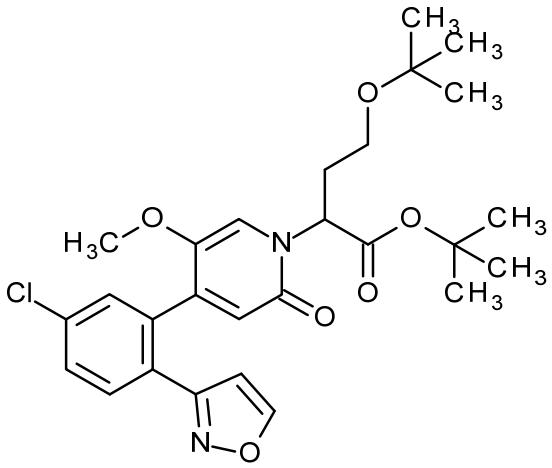


Una solución acuosa de hidróxido de litio (3,5 ml, 0,50 M, 1,8 mmol) se agregó a una solución de 210 mg (pureza de 80%, 354 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) en 7,6 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a 35 °C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1% de ácido fórmico). Rendimiento: 140 mg (94% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$,

**Ejemplo 6.11A**

4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (racemato)

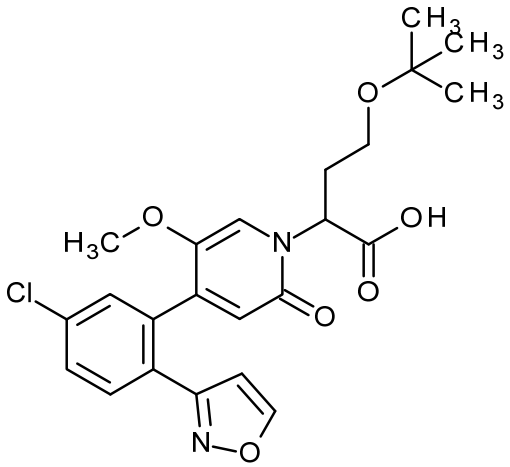


4,6 ml de dioxano se agregaron a 1,7 ml de una solución de 402 mg (pureza de 68%, 588 µmol) de 4-terc-butoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) en dioxano, 160 mg (588 µmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-1,2-oxazol y 244 mg (1,76 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 28,8 mg (35,3 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-35%). Rendimiento: 118 mg (39% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.25 min; MS (ESIpos): m/z = 517 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.11B**

Ácido 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato)

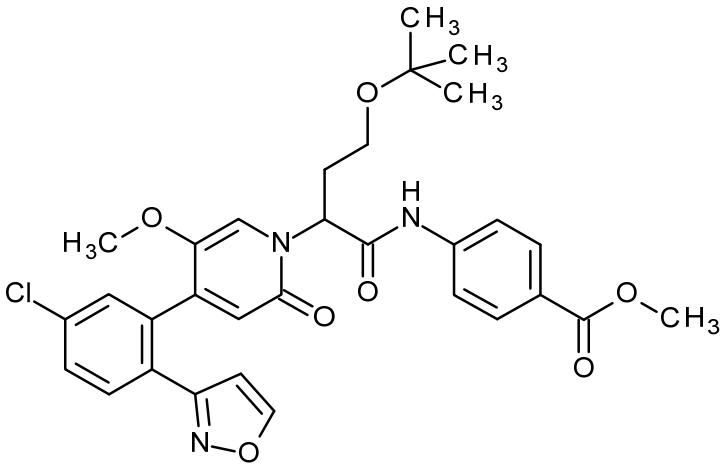


Una solución acuosa de hidróxido de litio (1,4 ml, 0,50 M, 700 µmol) se agregó a una solución de 90,0 mg (pureza de 80%, 139 µmol) de 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (racemato) en 3,0 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a TA durante 16 horas y luego a 40 °C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N (700 µl, 1,0 M, 700 µmol). La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1% de ácido fórmico). Rendimiento: 56 mg (88% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.11C**

4-[(4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]benzoato de metilo (racemato)

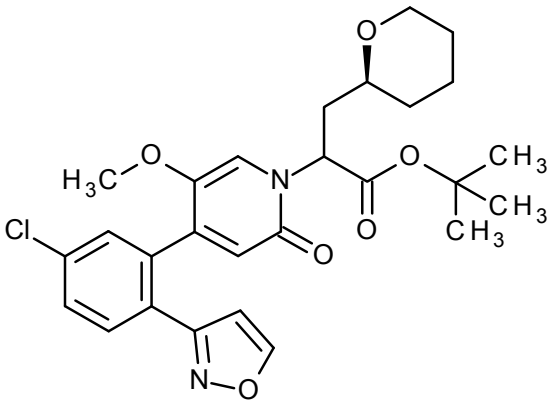


96,0 mg (208 µmol) de ácido 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 48,2 mg (312 µmol) de 4-aminobenzoato de metilo en 1,8 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 108 mg (87% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.15 min; MS (ESIpos): m/z = 594 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.12A**

2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica)

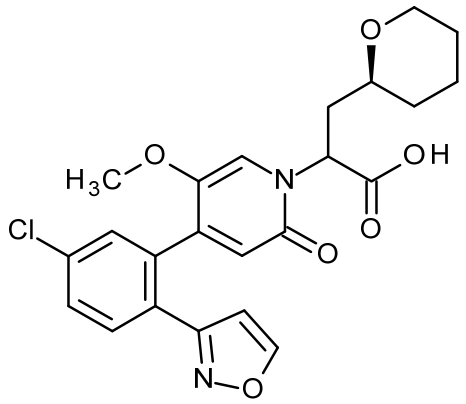


332 mg (2,40 mmol) de carbonato de potasio se agregaron a 8,7 ml de una solución de 741 mg (pureza de 50%, 800 µmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoato de terc-butilo (racemato) en dioxano y 207 mg (800 µmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-1,2-oxazol. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 39,2 mg (48,0 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-50%). Rendimiento: 350 mg (pureza 80%, 68% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 515 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.12B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla diastereomérica)

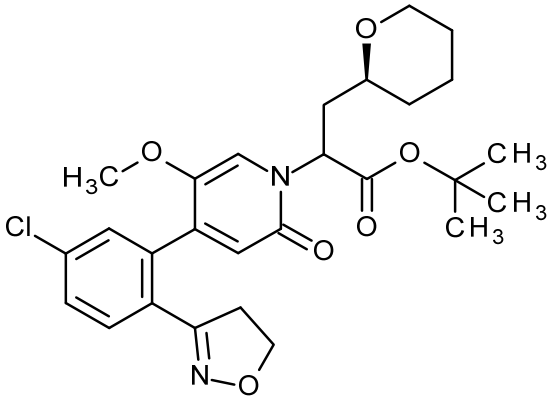


Una solución acuosa de hidróxido de litio (5,4 ml, 0,50 M, 2,7 mmol) se agregó a una solución de 350 mg (pureza de 80%, 544 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica) en 12 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a 35 °C durante 20 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N (2,7 ml, 1,0 M, 2,7 mmol). La mezcla se purificó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1% de ácido fórmico). Rendimiento: 190 mg (76% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.13A**

2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica)

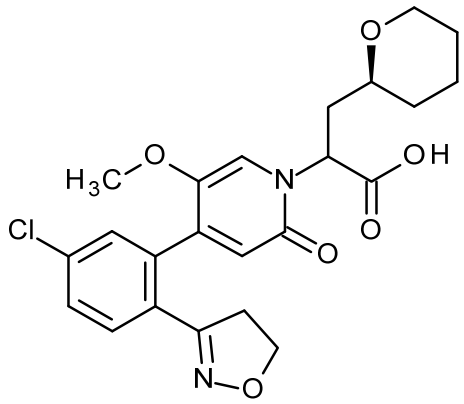


9 ml de dioxano se agregaron a 5,0 ml de una solución de 899 mg (pureza de 67%, 1,30 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica) en dioxano, 339 mg (1,30 mmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol y 539 mg (3,90 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 63,7 mg (78 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 9 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-50%). Rendimiento: 410 mg (pureza 80%, 49% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 517 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.13B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla diastereomérica)

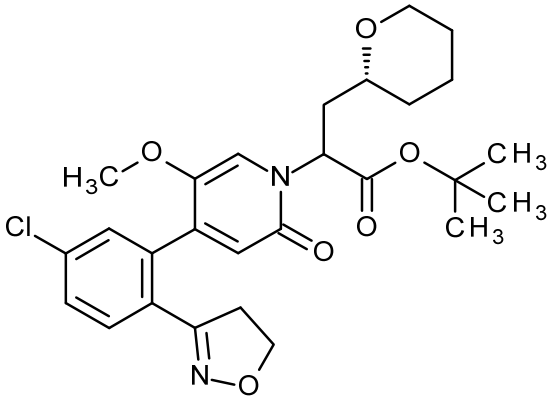


450 mg (pureza de 80%, 696 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica) se hicieron reaccionar en 25 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 270 mg (84% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.14A**

2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica)



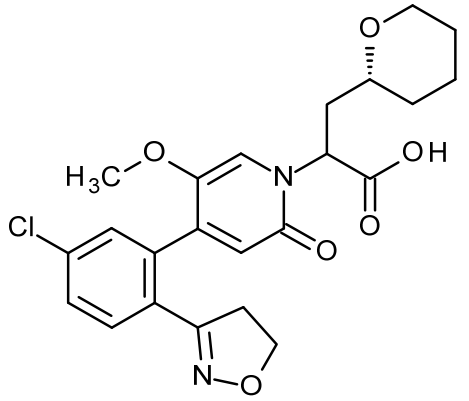
20 ml de dioxano se agregaron a 500 mg (1,92 mmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol, 2,07 g (pureza de 43%, 1,92 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica) y 796 mg (5,76 mmol) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 47,0 mg (57,6 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con

diclorometano y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-50%). Rendimiento: 430 mg (80% pureza, 35% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 517 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.14B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla diastereomérica)

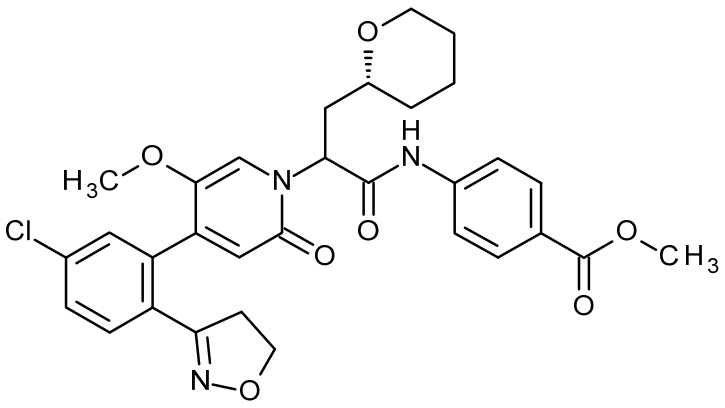


430 mg (pureza de 80%, 665 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica) se hicieron reaccionar en 9,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 286 mg (93% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.86min; MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.14C**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil)amino]benzoato de metilo (mezcla diastereomérica)

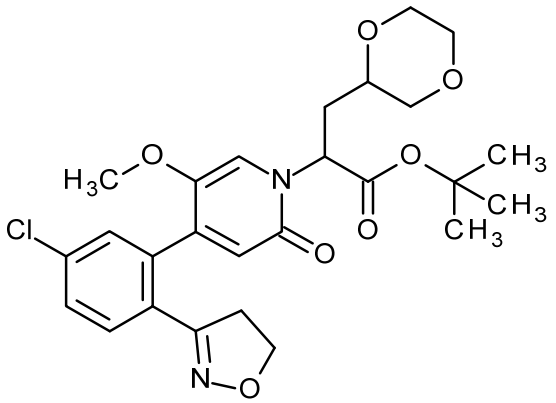


86,0 mg (187 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla diastereomérica) y 43,2 mg (280 µmol, 1,5 eq.) de 4-aminobenzoato de metilo en 2,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 98 mg (89% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,01/2,04 min; MS (ESIpos): m/z = 594/594 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.15A**

2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[1,4-dioxan-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica)

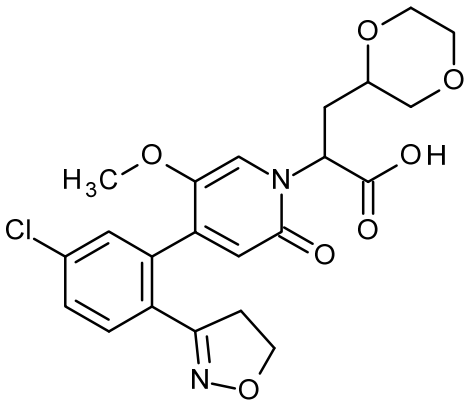


15 ml de dioxano se agregaron a 1,06 g (pureza de 67%, 1,52 mmol) de 3-[1,4-dioxan-2-il]-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica), 400 mg (1,52 mmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol y 630 mg (4,56 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 74,5 mg (91,2 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-50%). Rendimiento: 422 mg (94% pureza, 50% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.81 min; MS (ESIpos): m/z = 519 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.15B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[1,4-dioxan-2-il]propanoico (mezcla diastereomérica)



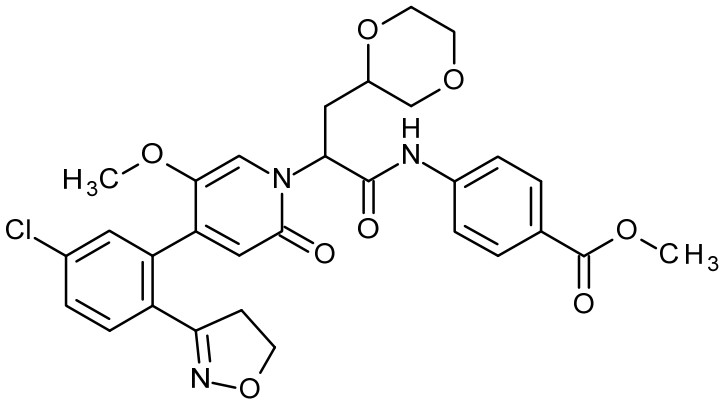
421 mg (pureza de 94%, 763 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[1,4-dioxan-2-il]propanoato de terc-butilo (mezcla diastereomérica) se hicieron reaccionar en 7,6 ml de una solución de cloruro de hidrógeno

en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 359 mg (pureza 85%, 86% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 463 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.15C**

4-{[2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoil]amino}benzoato de metilo (mezcla diastereomérica)

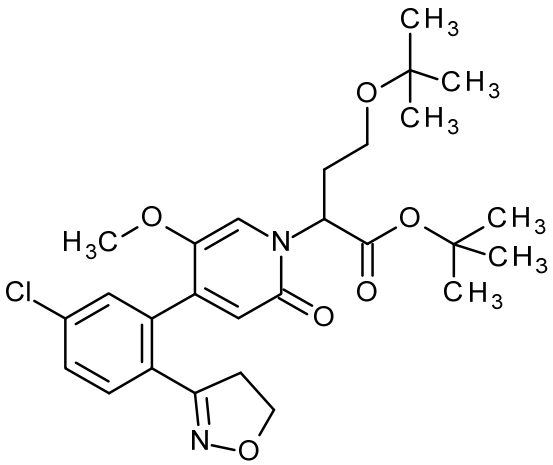


60,0 mg (pureza de 85%, 110 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoico (mezcla diastereomérica) y 25,5 mg (165 µmol, 1,5 eq.) de 4-aminobenzoato de metilo en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 56 mg (84% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,78/1,81 min; MS (ESIpos): m/z = 596/596 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.16A**

4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (racemato)



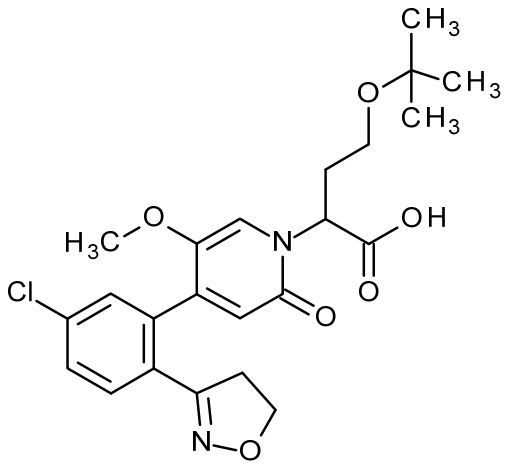
6,6 ml de dioxano se agregaron a 190 mg (0,73 mmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol, 500 mg (pureza de 68%, 0,73 mmol) de 4-terc-butoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo

(racemato) y 303 mg (2,19 mmol) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 17,9 mg (0,022 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 227 mg (58% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 519 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.16B**

Ácido 4-terc-Butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato)

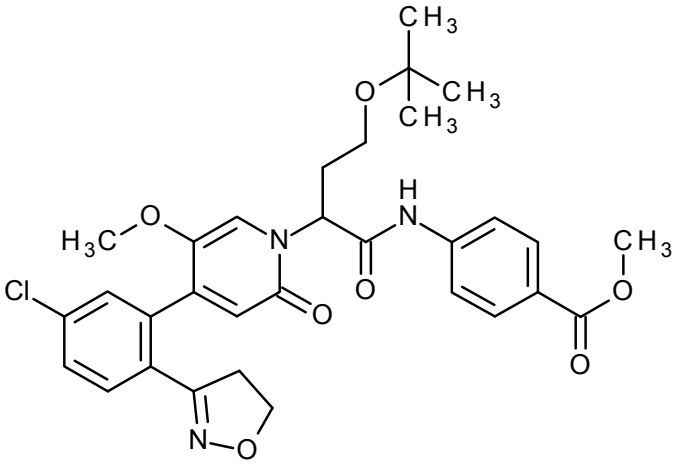


225 mg (433 µmol) de 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 2,5 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 58 mg (26% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.68 min; MS (ESIpos): m/z = 463 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.16C**

4-[(4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]benzoato de metilo (racemato)



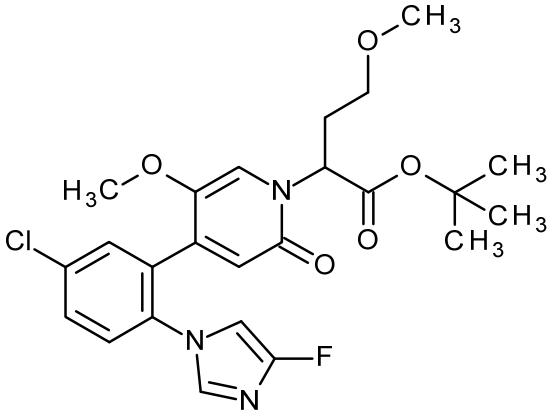
57,0 mg (0,12 mmol) de ácido 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 27,9 mg (0,19 mmol) de 4-aminobenzoato de metilo en 0,67 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 53 mg (71% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 596 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,73 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,30 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,79-5,69 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,40-3,15 (m, parcialmente escondido), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

**Ejemplo 6.17A**

2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)



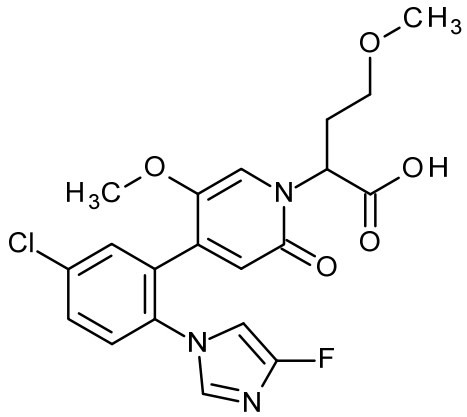
Bajo argón y en un recipiente de microondas, se agregaron 3,5 ml de dioxano a 265 mg (pureza de 55%, 345 µmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato), 95,0 mg (345 µmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-fluoro-1H-imidazol y 28,2 mg (34,5 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano. Luego se agregaron 520 µl (2,0 M, 1,0 mmol) de una solución acuosa de carbonato de sodio y la mezcla se agitó a 100 °C en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El material bruto se

combinó con una cantidad adicional del producto de reacción preparado a partir de 69,8 mg (pureza de 55%, 91 µmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) y 25,0 mg (91µmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-fluoro-1H-imidazol. Los productos brutos combinados se purificaron por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 50-100%). Rendimiento: 212 mg (pureza 80%, 78% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.85 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.17B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)

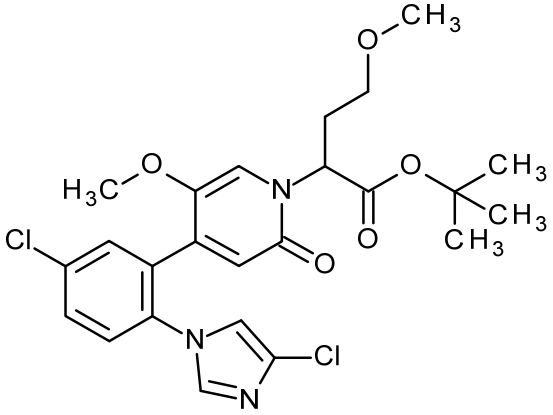


210 mg (pureza de 80%, 341 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 4,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 85,4 mg (57% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.33 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.18A**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)



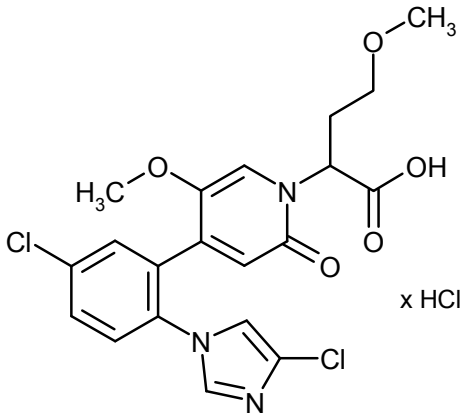
16 ml de dioxano se agregaron a 475 mg (1,56 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-imidazol, 1,20 g (pureza de 55%, 1,56 mmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato (racemato) y 648 mg (4,69 mmol) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 76,5 mg (94 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas, a 80 °C durante 24 horas y a 90 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 50-100%). Rendimiento: 345 mg (43% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.89 min; MS (ESIpos): m/z = 508 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.18B**

Clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)

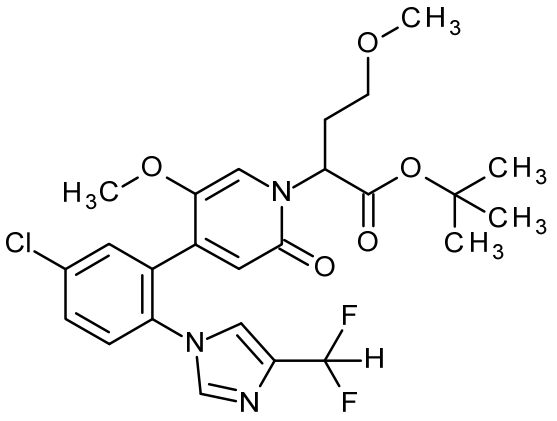



344 mg (670 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 6,7 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 345 mg (pureza 92%, 97% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.35 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.19A**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)

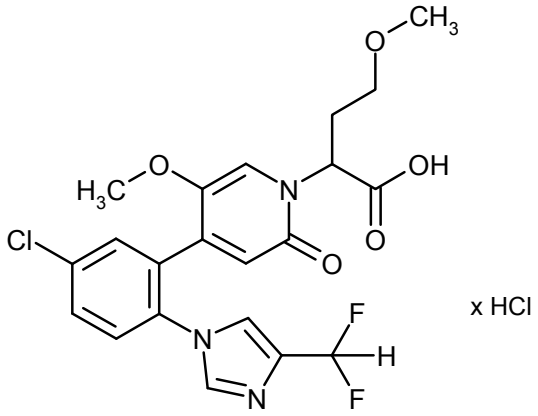


Bajo argón y en un recipiente de microondas, se agregaron 6,5 ml de dioxano a 496 mg (pureza de 55%, 644 µmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato), 200 mg (644 µmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(difluorometilo)-1H-imidazol y 52,6 mg (64,4 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano. Luego se agregaron 970 µl (2,0 M, 1,9 mmol) de una solución acuosa de carbonato de sodio y la mezcla se agitó a 100 °C en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 50-100%). Rendimiento: 227 mg (pureza 92%, 62% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.83 min; MS (ESIpos): m/z = 524 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.19B**

Clorhidrato de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)

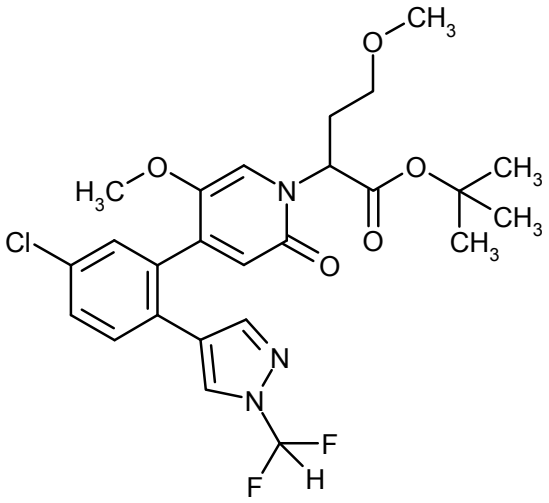



227 mg (pureza de 92%, 399 µmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 4,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 215 mg (pureza 90%, 96% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.20A**

2-[4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)

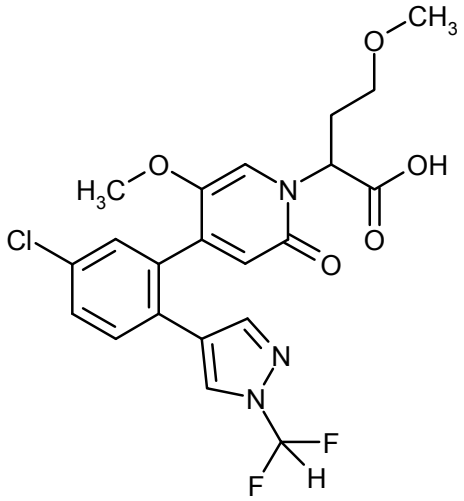


Bajo argón y en un recipiente de microondas, 1,32 g (pureza de 50%, 1,56 mmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato), 401 mg (1,30 mmol) de 4-(2-bromo-4-clorofenil)-1-(difluorometil)-1H-pirazol y 414 mg (3,91 mmol) de carbonato de sodio se cargaron inicialmente en una mezcla de 3,48 ml d DMF y 1,08 ml de agua y la solución se enjuagó con argón. Luego se agregó 106 mg (0,13 mmol) de complejo [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio/diclorometano, y la mezcla se agitó en un recipiente cerrado a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, las fases se separaron y la fase acuosa se reextrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 663 mg (97% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.05 min; MS (ESIpos): m/z = 524 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.20B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)

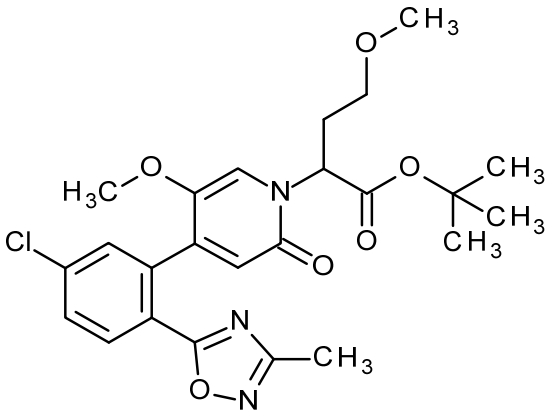


661 mg (1,26 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 19,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 636 mg (99% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.54 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.21A**

2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)

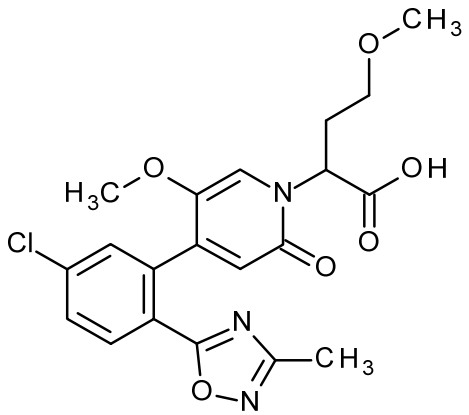


De manera análoga al Ejemplo 6.20A, 2,36 g (pureza de 50%, 2,79 mmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar con 636 mg (2,33 mmol) de 5-(2-bromo-4-clorofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazole. El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 720 mg (63% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.99 min; MS (ESIpos): m/z = 490 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.21B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)



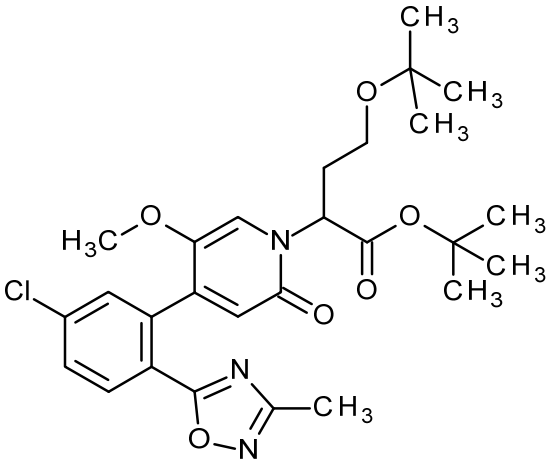
719 mg (1,47 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en

22,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 505 mg (75% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 434 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.22A**

4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (racemato)

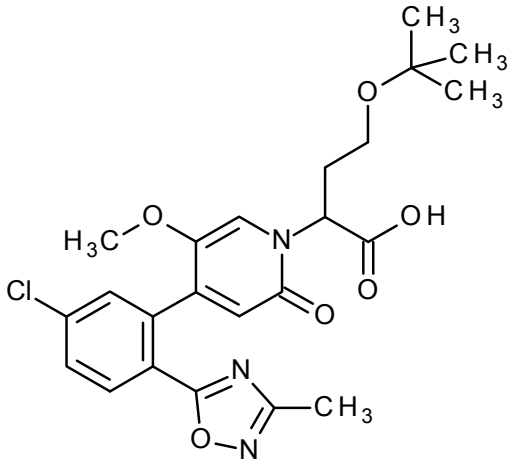


De manera análoga al Ejemplo 6.25A, 749 mg (pureza de 60%, 0,97 mmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar con 240 mg (0,88 mmol) de 5-(2-bromo-4-clorofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazole. Rendimiento: 217 mg (46% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.31 min; MS (ESIpos): m/z = 532 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.22B**

Ácido 4-terc-Butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato)



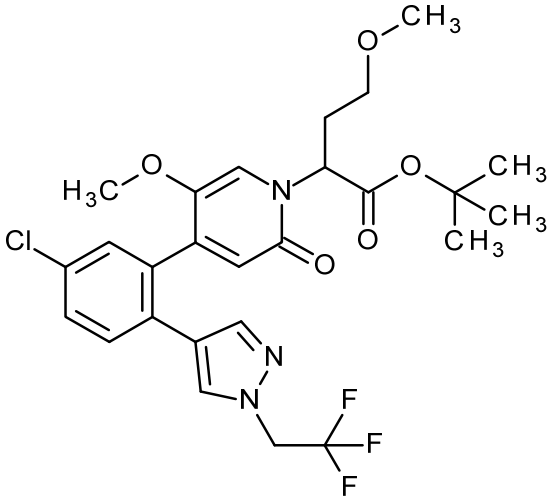
215 mg (0,40 mmol) de 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (racemato) se cargaron inicialmente en 13 ml de THF, luego se agregaron 4,04 ml (1M, 4,04 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio y la mezcla se agitó a TA durante 2 días. Posteriormente, la mezcla se diluyó con 21 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y 31 ml de ácido clorhídrico (1M) y se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo en cada caso. Las

fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. Rendimiento: 155 mg (81% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.75 min; MS (ESIpos): m/z = 476 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.23A**

2-[4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)

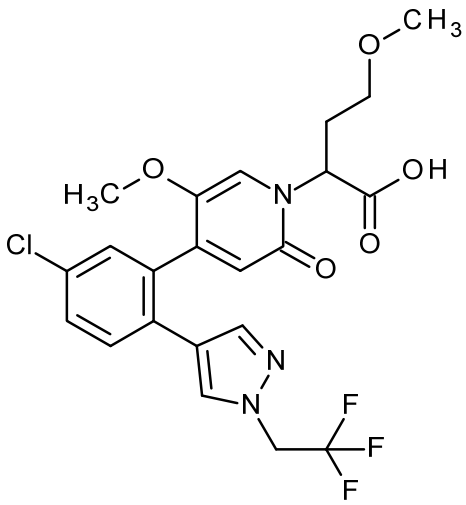


De manera análoga al Ejemplo 6.20A, 407 mg (pureza de 50%, 0,48 mmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar con 136 mg (0,40 mmol) de 4-(2-bromo-4-clorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol. El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 191 mg (86% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.07 min; MS (ESIpos): m/z = 556 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.23B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)

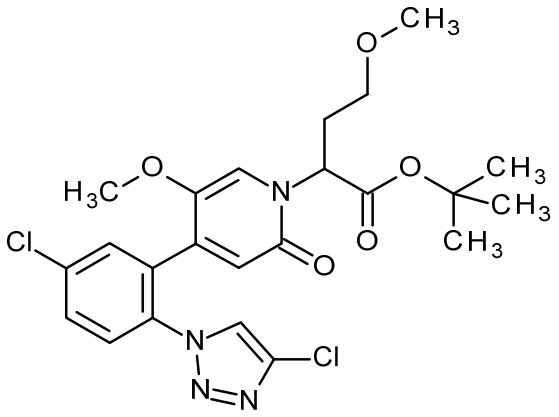


191 mg (0,34 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 5,1 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 177 mg (cuantitativo)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 500 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.24A**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)

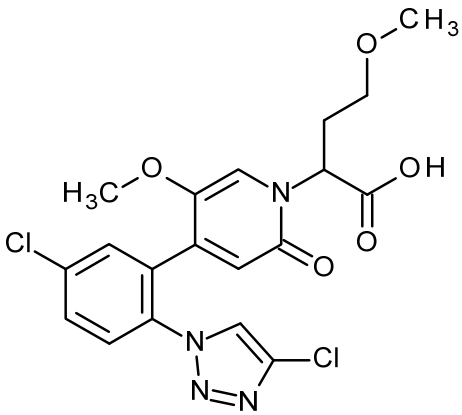


De manera análoga al Ejemplo 6.20A, 1,04 g (pureza de 50%, 1,23 mmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar con 300 mg (1,02 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol. El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 348 mg (54% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.96 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.24B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)



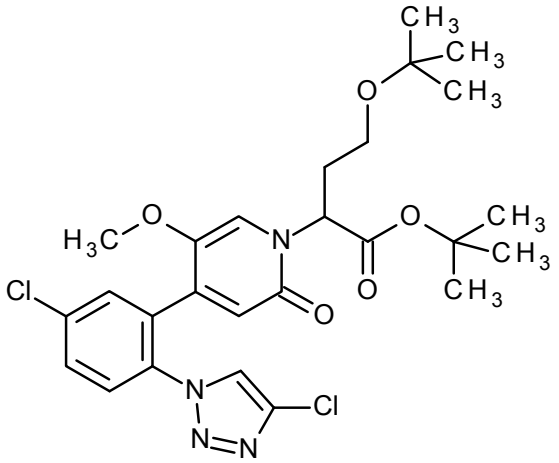
348 mg (pureza de 81%, 553 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron

reaccionar en 8,29 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 280 mg (83% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.41 min; MS (ESIpos): m/z = 453 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.25A**

4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (racemato)

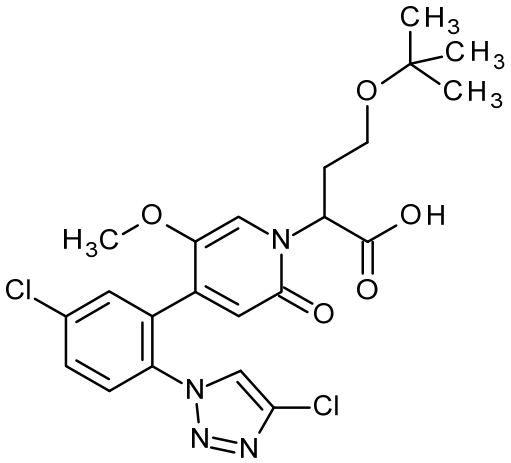


Bajo argón, 891 mg (pureza de 50%, 0,95 mmol) de 4-terc-butoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato), 279 mg (0,95 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol y 395 mg (2,85 mmol) de carbonato de potasio se cargaron inicialmente en 10,0 ml de dioxano y la solución se enjuagó con argón. Luego se agregaron 23,3 mg (0,029 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio/ diclorometano y la mezcla se agitó 80 °C durante 2,5 horas y a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través kieselguhr y el residuo filtrado se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo se separó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 117 mg (21% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.25 min; MS (ESIpos): m/z = 551 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.25B**

Ácido 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato)

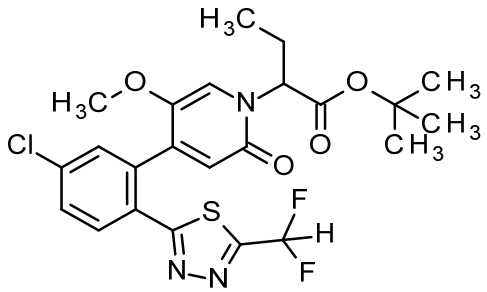


1,04 ml (1M, 1,04 mmol) de solución acuosa de hidóxido de litio se agregaron a una solución de 115 mg (0,21 mmol) de 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (racemato) en 1,5 ml de THF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Luego la mezcla se diluyó con agua, se ajustó hasta pH 4 con solución acuosa de ácido clorhídrico (1N) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. Rendimiento: 101 mg (93% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.73 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 6.26A**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato)



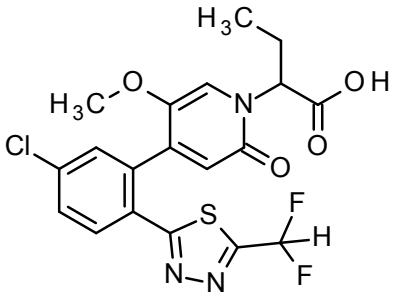
10,0 ml de dioxano se agregaron a 0,30 g (0,92 mmol, 1,0 eq.) de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol, 1,0 g (1,0 mmol, 40% de pureza) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) y 382 mg (2,76 mmol, 3,0 eq.) de carbonato de potasio. Durante 20 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 23 mg (28 µmol, 0,03 eq.) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 1:0 a 1:1). Este producto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 423 mg (70% pureza, 63% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.12 min; MS (ESIpos): m/z = 512 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,08 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,82 (t, 3H).

**Ejemplo 6.26B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato)



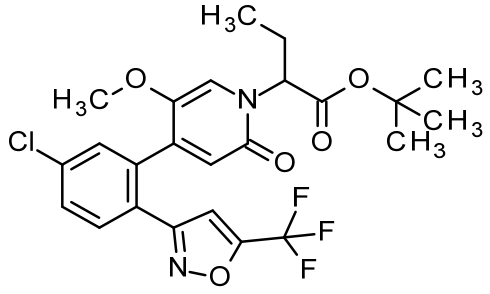
250 mg (0,342 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) se disolvieron en 9,8 ml de diclorometano y se agregaron 1,3 ml (17,1 mmol, 50,0 eq.) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 7 h. Luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (125 mm x 40 mm, fase inversa, 38 min, -90%, acetonitrilo/agua acidificado con 0,1% de ácido fórmico, 50 ml/min). Rendimiento: 142 mg (91% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,96 (brs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,31-7,20 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,37-4,76 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

**Ejemplo 6.27A**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato)



9,0 ml de tolueno y 0,9 ml de agua se agregaron a 0,30 g (0,92 mmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1,2-oxazol, 1,04 g (1,06 mmol, 40% de pureza, 1,15 eq.) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) y 381 mg (2,76 mmol, 3,0 eq.) de carbonato de potasio. Durante 10 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 75 mg (92 µmol, 0,1 eq.) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión

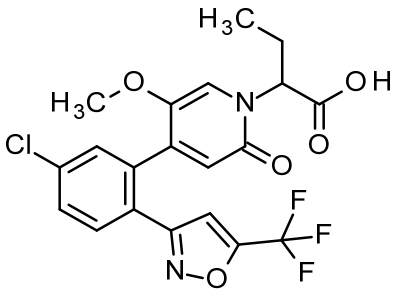
reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 100:1 a 1:1). Este producto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 290 mg (62% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.32 min; MS (ESIpos): m/z = 513 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,78 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,79 (t, 3H).

**Ejemplo 6.27B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato)



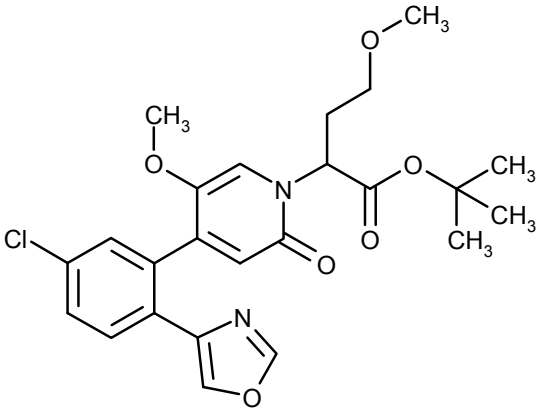
280 mg (0,546 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) se disolvieron en 14,8 ml de diclorometano y se agregaron 2,1 ml (27,3 mmol, 50,0 eq.) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. Se agregaron 4 ml de tolueno y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (125 mm x 40 mm, fase inversa, 38 min, -90%, acetonitrilo/agua acidificado con 0,1% de ácido fórmico, 50 ml/min). Rendimiento: 200 mg (80% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.82 min; MS (ESIpos): m/z = 457 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,93 (brs, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,31-4,85 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,19-2,03 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

**Ejemplo 7.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato)

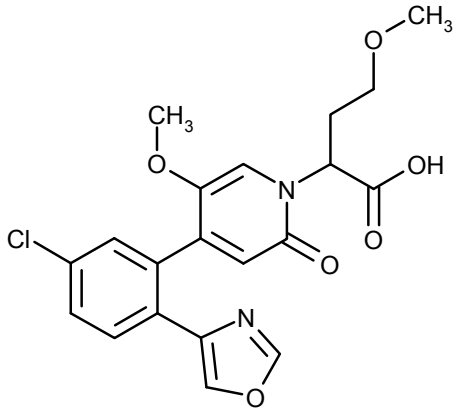


11,4 ml de dioxano se agregaron a 719 mg (pureza de 66%, 1,12 mmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2*H*)-il]butanoato de *terc*-butilo (racemato), 290 mg (1,12 mmol) de 4-(2-bromo-4-clorofenil)-1,3-oxazol y 465 mg (3,37 mmol) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 27 mg (0,03 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano/acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 140 mg (70% pureza, 18% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.91 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 7.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)

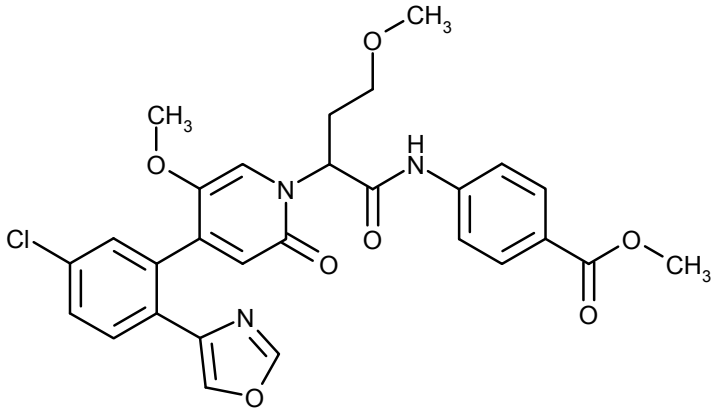


2,3 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) se agregaron a 140 mg (pureza de 70%, 0,21 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) y la mezcla se agitó a TA durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a temperaturas por debajo de 25 °C a presión reducida, se agregó THF y la mezcla se concentró nuevamente por debajo de 25 °C. El producto bruto obtenido de esta forma se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional. Rendimiento: 135 mg (64% pureza, 99% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.43 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 7.1C**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoato de metilo (racemato)



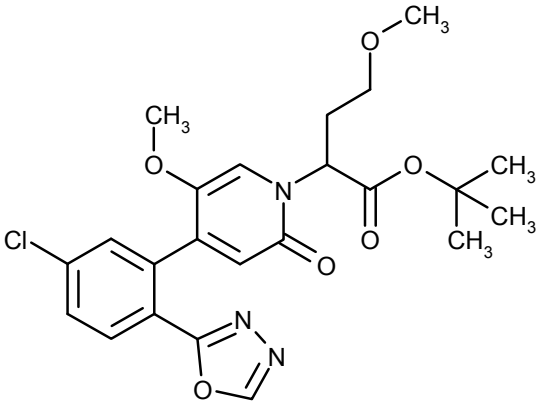
45,0 mg (pureza de 64%, 0,07 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 15,6 mg (0,10 mmol) de 4-aminobenzoato de metilo en 0,57 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 26 mg (66% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.89 min; MS (ESIpos): m/z = 552 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,71 (br. s., 1H), 8,39-8,43 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,69-5,79 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,36-2,44 (m, 2H).

**Ejemplo 8.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato)



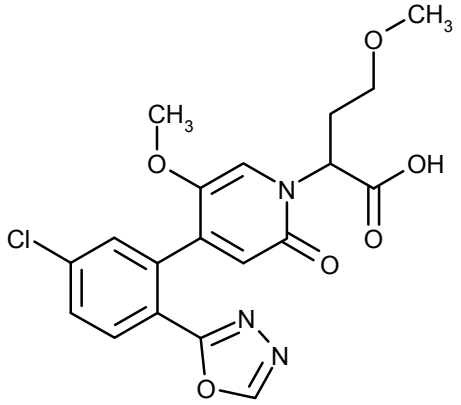
11,1 ml de dioxano se agregaron a 704 mg (pureza de 66%, 1,10 mmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2*H*)-il]butanoato de *terc*-butilo (racemato), 300 mg (1,11 mmol) de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol y 455 mg (3,30 mmol) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 27 mg (0,03 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con

diclorometano/acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (gel de sílice, gradiente de diclorometano/metanol). Rendimiento: 410 mg (70% pureza, 55% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.76 min; MS (ESIpos): m/z = 476 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 8.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)

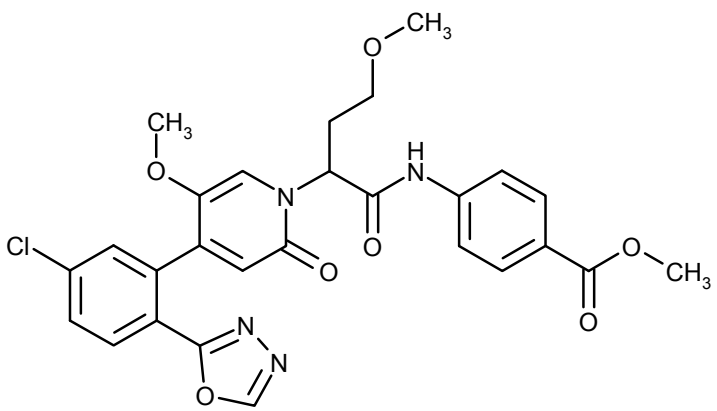


410 mg (pureza de 70%, 0,60 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato) se cargaron inicialmente en 27 ml de una mezcla de etanol/tetrahidrofurano (3:1) y después se agregó una solución de 127 mg (3,02 mmol) de hidróxido de litio monohidrato en 18 ml de agua. La mezcla se agitó a TA durante 7 horas y luego se ajustó hasta pH 7 usando ácido clorhídrico (1M). Los solventes orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se separó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1% de ácido fórmico). El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 100 mg (86% pureza, 34% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 8.1C**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoato de metilo (racemato)



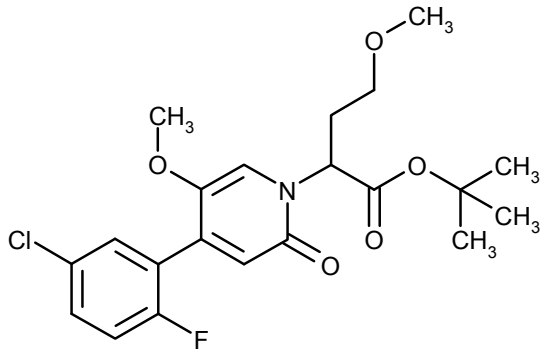
40,0 mg (pureza de 86%, 0,08 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 19,0 mg (0,12 mmol) de 4-aminobenzoato de metilo en 1,00 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 38 mg (84% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 553 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,71-10,79 (m, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,67-5,80 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,29 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,23 (s, 3H), 2,31-2,42 (m, 2H).

**Ejemplo 9.1A**

2-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato)

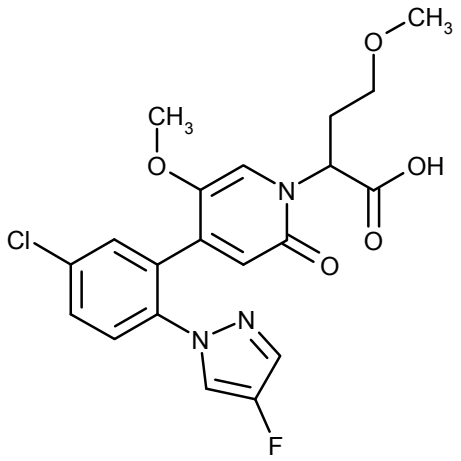


8,0 ml de dioxano se agregaron a 496 mg (pureza de 66%, 0,77 mmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2*H*)-il]butanoato de *terc*-butilo (racemato), 165 mg (0,77 mmol) de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenzene y 321 mg (2,32 mmol) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 19 mg (0,02 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano/acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (gel de sílice, gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 337 mg (99% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.05 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $(M+H)^+$,

**Ejemplo 9.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)



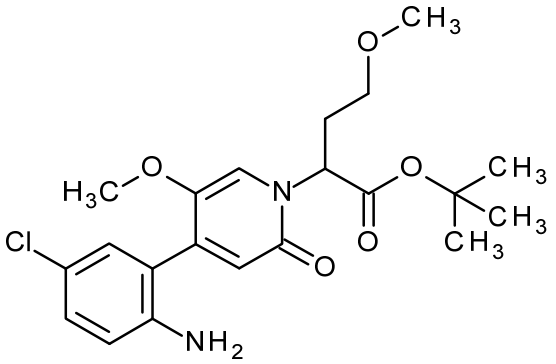
0,61 ml de *N*,*N*-dimetilformamida se agregó a 54 mg (0,12 mmol) de 2-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoato de *terc*-butilo (racemato), 10 mg (0,12 mmol) de 4-fluoro-1*H*-pirazol y 51 mg (0,37 mmol) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó a 120 °C durante una hora, a 150 °C durante 4 horas y a 200 °C durante 4 horas en el microondas. La mezcla de reacción se llevó hasta TA y se separó por HPLC preparativa (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de 0,1% de ácido fórmico). Rendimiento: 7 mg (13% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.46 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,90 (br. s., 1H), 7,98 (d, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,04 (br. s., 1H), 3,17 (s, 3H), 3,00-3,07 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 2H).

**Ejemplo 10.1A**

2-[4-(2-amino-5-clorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)



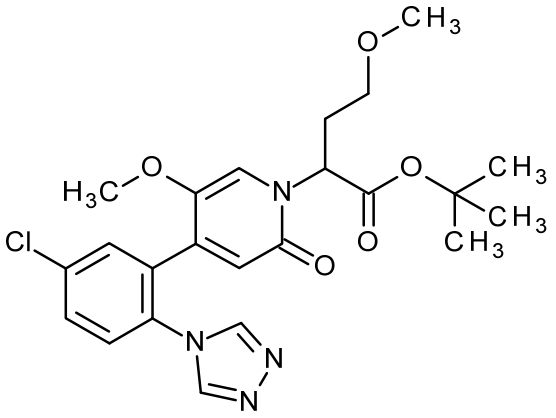
18 ml de dioxano se agregaron a 350 mg (1,70 mmol) de 2-bromo-4-cloroanilina, 718 mg (1,70 mmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato (racemato) y 703 mg (5,09 mmol) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 83,1 mg (102 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró.

El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 50-100%). Rendimiento: 674 mg (89% pureza, 84% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.81 min; MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 10.1B**

2-{4-[5-cloro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)

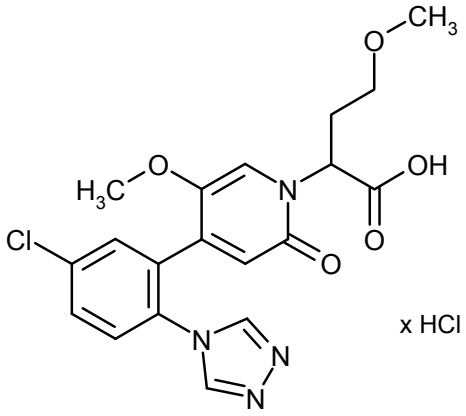


12 ml de piridina se agregaron a 550 mg (pureza de 89%, 1,16 mmol) de 2-[4-(2-amino-5-clorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato), 306 mg (3,47 mmol) de hidrazida N'-formilfórmica y 1,1 ml (8,1 mmol) de trietilamina. Luego se agregaron 2,2 ml (17 mmol) de clorotrimetilsilano gota a gota y la suspensión se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriar, se agregaron 150 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó cuatro veces con 40 ml de agua. Luego la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: diclorometano/metanol 0-10%). Rendimiento: 310 mg (94% pureza, 53% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $(M+H)^+$,

**Ejemplo 10.1C**

Clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)

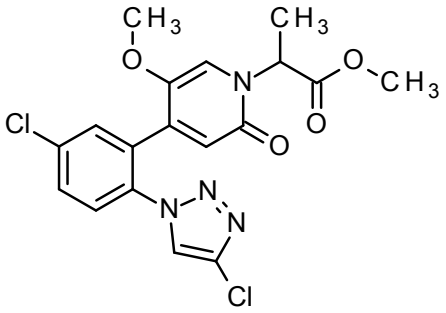


370 mg (pureza de 94%, 732 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 18,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 378 mg (pureza 70%, 79% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.64 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $(M+H)^+$,

**Ejemplo 11.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoato de metilo (racemato)



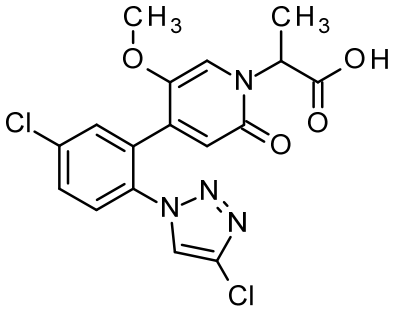
398,0 mg (pureza de 61%, 0,72 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]propanoato de metilo (racemato) se hicieron reaccionar con 210,9 mg (0,72 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol de acuerdo con el Método General 2A. Rendimiento: 139 mg (46% de teoría) Se convirtió el producto bruto sin purificación posterior.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,64 (s, 1H), 7,82-7,69 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,53 (d, 3H).

**Ejemplo 11.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoico (racemato)

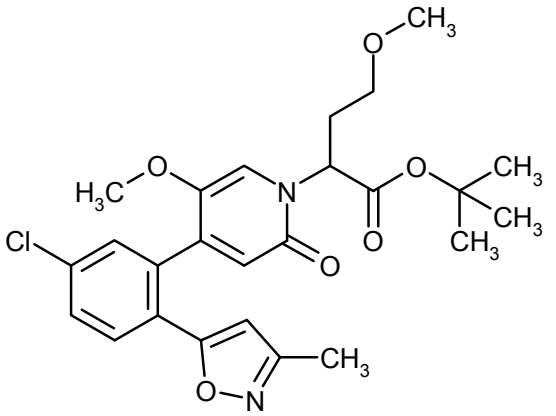


139 mg (0,33 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoato de metilo (racemato) se cargaron inicialmente en 9,0 ml de THF, luego se agregaron 3,28 ml de solución acuosa de hidróxido de litio (1M) y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 114 mg (85% de teoría)

**Ejemplo 12.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)



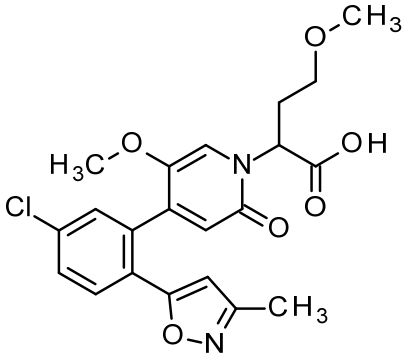
17,2 ml de dioxano se agregaron a 510 mg (1,87 mmol, 1,1 eq.) de 5-(2-bromo-4-clorofenil)-3-metil-1,2-oxazol, 1,60 g (1,70 mmol, pureza de 45%) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) y 705 mg (5,10 mmol, 3,0 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 41 mg (51 µmol, 0,03 eq.) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 20:1 a 1:2). Este producto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 220 mg (26% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,40 min; MS (ESIneg): m/z = 487 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 7,81 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

**Ejemplo 12.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)



209 mg (0,427 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-

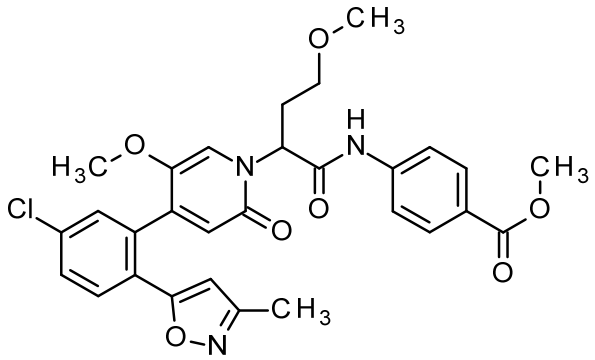
1(2H)-il}-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 8 ml de una mezcla de etanol/tetrahidrofurano (2:1) de acuerdo con el Método General 6C. Rendimiento: 160 mg (86% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,96 (brs, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,23-5,04 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

**Ejemplo 12.1C**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoato de metilo (racemato)



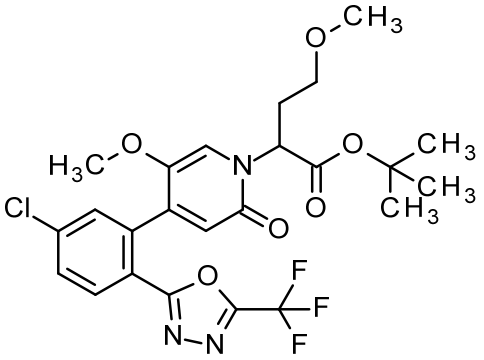
50 mg (0,11 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 25 mg (0,17 mmol, 1,5 eq.) de 4-aminobenzoato de metilo se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 60 mg (93% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.95 min; MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,72 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 3H), 7,66 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,83-5,69 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,29-3,25 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,23 (s, 3H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

**Ejemplo 13.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)

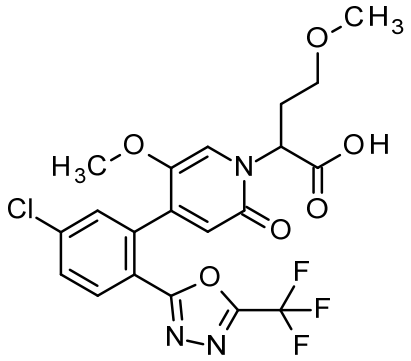


8,6 ml de dioxano se agregaron a 305 mg (0,931 mmol, 1,1 eq.) de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol, 0,796 g (0,85 mmol, pureza de 45%) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) y 351 mg (2,54 mmol, 3,0 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 21 mg (25 µmol, 0,03 eq.) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 50:1 a 1:2). Este producto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 430 mg (93% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.16 min; MS (ESIpos): m/z = 544 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 13.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico racemato)



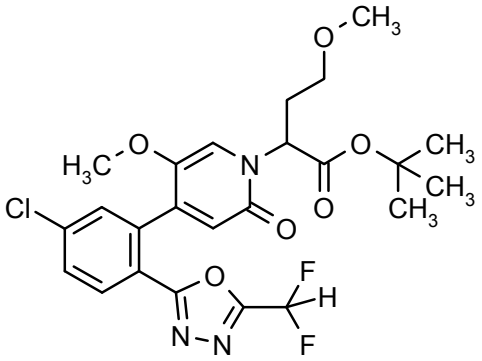
400 mg (0,735 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo se disolvieron en 20 ml de diclorometano y se agregaron 2,8 ml (36,8 mmol, 50,0 eq.) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se trató en un baño ultrasónico durante 30 min. Luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (125 mm x 30 mm, fase inversa, 38 min, -100%, acetonitrilo/agua acidificado con 0,1% de ácido fórmico, 50 ml/min). Rendimiento: 212 mg (59% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 488 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,95 (brs, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,35-4,95 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,30 (s, 3H, parcialmente escondido), 3,21 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H).

**Ejemplo 14.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)

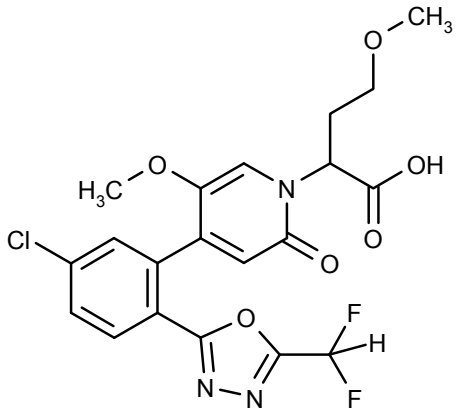


5,5 ml de dioxano se agregaron a 231 mg (0,597 mmol, pureza de 80%, 1,1 eq.) de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazole, 0,42 g (0,54 mmol, pureza de 45%) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) y 225 mg (1,63 mmol, 3,0 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 13 mg (16 µmol, 0,03 eq.) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C. Después de 20 h, 0,42 g (0,54 mmol, pureza de 45%) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) y 13 mg (16 µmol, 0,03 eq.) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano se agregaron y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (fase móvil: 10-100% de acetonitrilo/agua, se acidificó con 0,1% de ácido fórmico, 125 mm x 40 mm, 100 ml/min, 38 min). Rendimiento: 120 mg (86% pureza, 36% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.99 min; MS (ESIpos): m/z = 526 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 14.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)



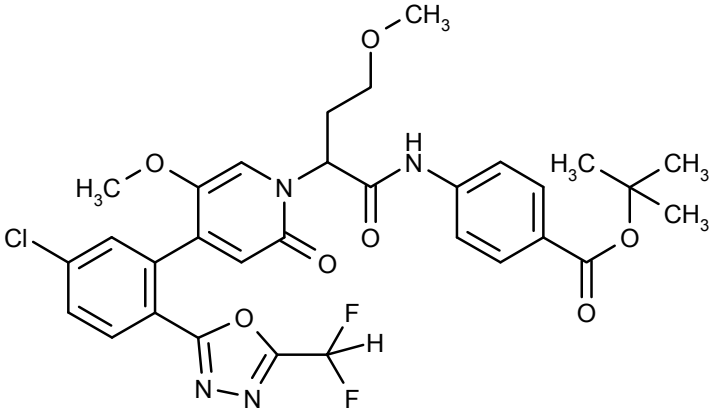
120 mg (pureza 86%, 0,196 mmol) de 2-[4-{5-clor-2-[5-(difluormetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) en 6,2 ml de diclorometano en presencia de 0,88 ml (11,4 mmol, 50 eq.) de ácido trifluoroacético se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 6A. Rendimiento: 64 mg (66% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.48 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,96 (brs, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,40-4,84 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,29 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H).

**Ejemplo 14.1C**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)benzoato de terc-butilo (racemato)

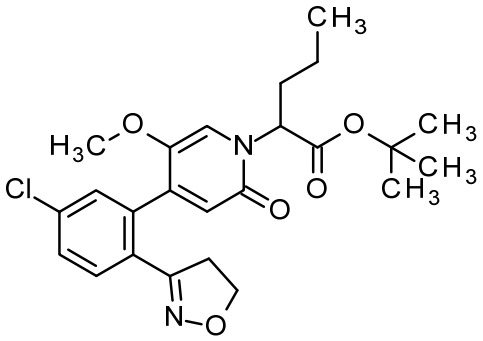


11 mg (pureza de 80%, 0,019 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 5 mg (0,028 mmol, 1,5 eq.) de 4-aminobenzoato de terc-butilo en 0,1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 7 mg (93% pureza, 54% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 645 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 15.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoato de terc-butilo (racemato)



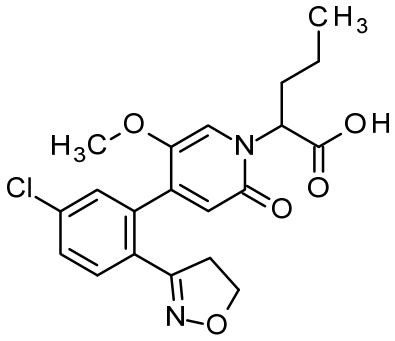
Se agregaron 10 ml de dioxano a 815 mg (pureza de 50%, 1,0 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]pentanoato de terc-butilo (racemato), 415 mg (3,00 mmol) de carbonato de potasio y 261 mg (1,0 mmol) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-4,5-dihidro-1,2-oxazol. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 49 mg (60 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con

diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-60%). Rendimiento: 330 mg (75% pureza, 54% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 461 [M+H]+

**Ejemplo 15.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato)

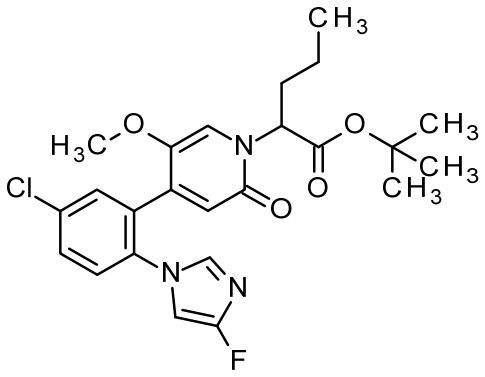


330 mg (pureza de 75%, 537 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 7,3 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 160 mg (74% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 16.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoato de terc-butilo (racemato)



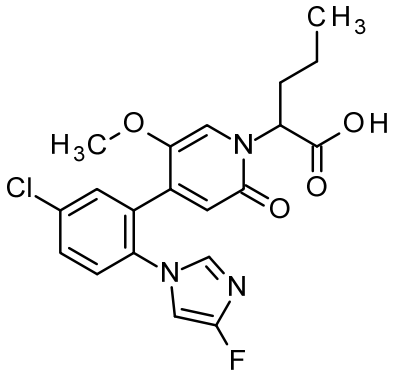
Se agregaron 9,7 ml de dioxano a 690 mg (pureza de 57%, 966 µmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]pentanoato de terc-butilo (racemato) y 266 mg (966 µmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-fluoro-1H-imidazol. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 78,9 mg (96,6 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y 1,4 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por

cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-50%). Rendimiento: 390 mg (pureza 70%, 59% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 16.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato)

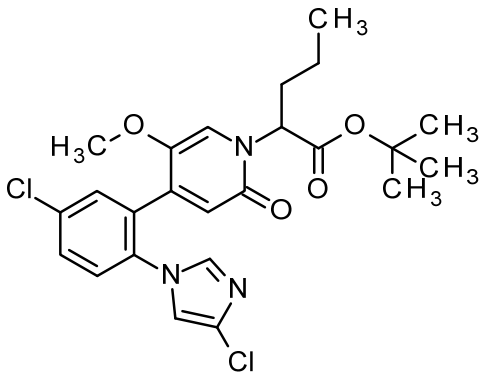


390 mg (pureza de 70%, 574 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 7,8 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 160 mg (66% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 17.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoato de terc-butilo (racemato)



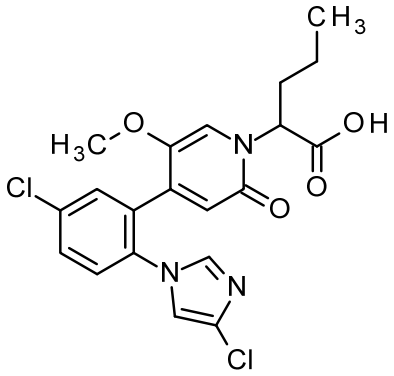
Se agregaron 9,7 ml de dioxano a 690 mg (pureza de 57%, 966 µmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]pentanoato de terc-butilo (racemato) y 282 mg (966 µmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-imidazol. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 78,9 mg (96,6 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y 1,4 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por

cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-50%). Rendimiento: 400 mg (pureza 70%, 59% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 17.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato)

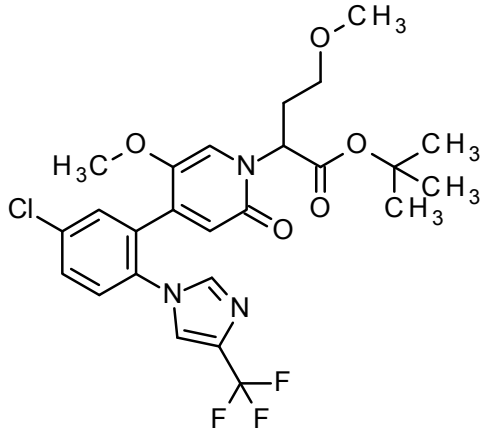


400 mg (pureza de 70%, 569 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 8 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 160 mg (64% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 18.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato)



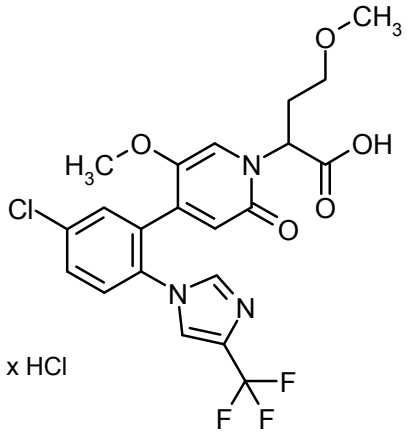
Se agregaron 1,8 ml de dioxano a 151 mg (pureza de 50%, 178 µmol) de 4-metoxi-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) y 58,0 mg (178 µmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 14,6 mg (17,8 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y 270 µl de una solución acuosa

de carbonato de sodio (2,0 M, 530 µmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 0-60%). Rendimiento: 67,0 mg (pureza 80%, 56% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 18.1B**

Clorhidrato de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)

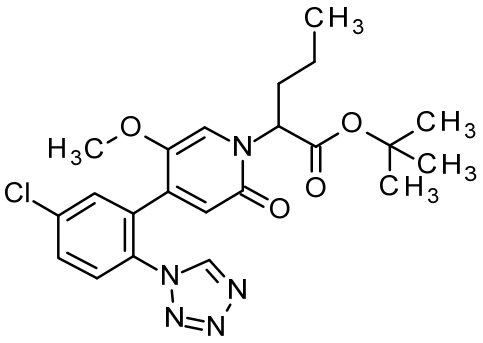



67,0 mg (pureza de 80%, 98,9 µmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 3 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 57,0 mg (80% pureza, 88% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 19.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoato de terc-butilo (racemato)



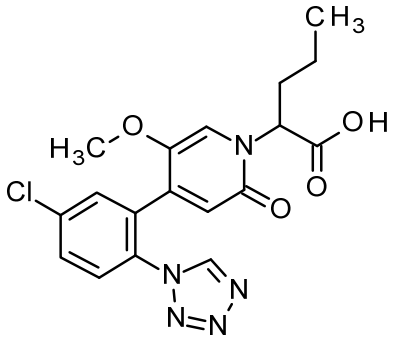

Se agregaron 10 ml de dioxano a 815 mg (pureza de 50%, 1,0 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]pentanoato de terc-butilo (racemato) y 259 mg (1,0 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1H-tetrazole. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 81,7 mg (100 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y 1,5 ml de

una solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 20-75%). Rendimiento: 436 mg (pureza 94%, 89% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,92 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 19.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato)

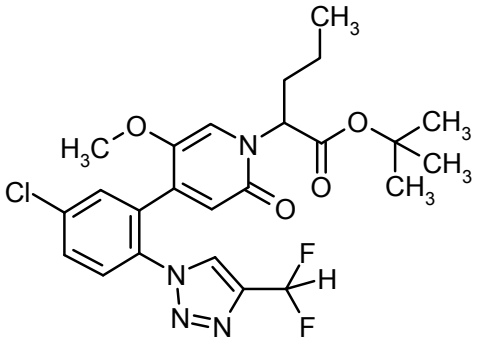


435 mg (pureza de 94%, 889 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 8,9 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 269 mg (73% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 20.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoato de terc-butilo (racemato)



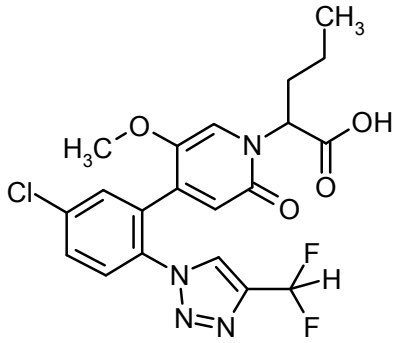
Se agregaron 9,7 ml de dioxano a 690 mg (pureza de 57%, 966 µmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]pentanoato de terc-butilo (racemato) y 301 mg (966 µmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 78,9 mg (96,6 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y 1,4 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo

y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 20-50%). Rendimiento: 123 mg (24% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,07 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 20.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoico (racemato)

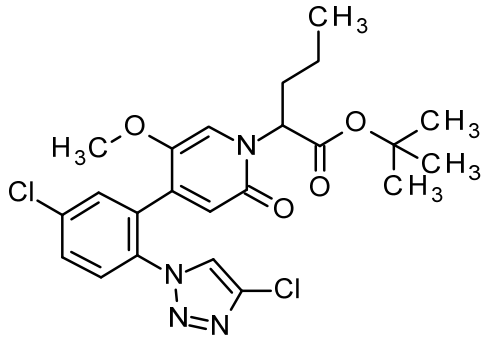


120 mg (226 µmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 2,3 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 119 mg (85% pureza, 99% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,56 min; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 21.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoato de terc-butilo (racemato)

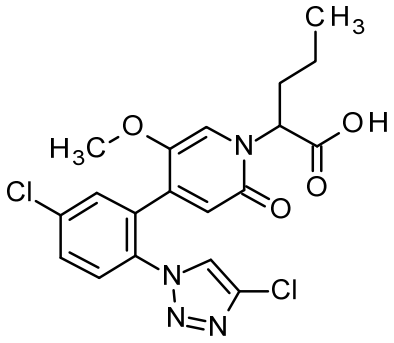


Se agregaron 10 ml de dioxano a 815 mg (pureza de 50%, 1,0 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]pentanoato de terc-butilo (racemato) y 299 mg (1,0 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 81,7 mg (100 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y 1,5 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 20-50%). Rendimiento: 211 mg (43% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,12 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 21.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-pentanoico (racemato)

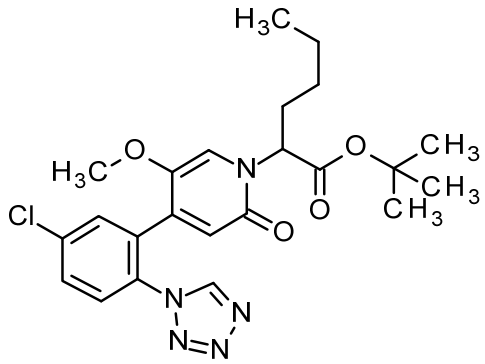


211 mg (428 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 4,3 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 188 mg (100% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,55 min; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 22.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoato de terc-butilo (racemato)

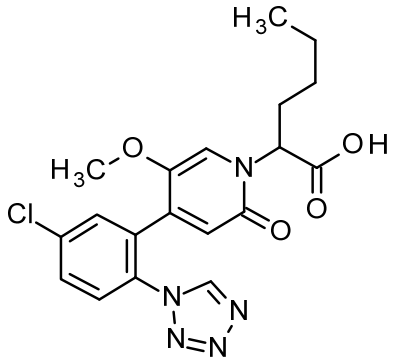


Se agregaron 7,9 ml de dioxano a 582 mg (pureza de 57%, 787 µmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]hexanoato de terc-butilo (racemato) y 204 mg (787 µmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1H-tetrazole. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 64,3 mg (78,7 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y 1,2 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 20-50%). Rendimiento: 255 mg (pureza 91%, 62% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 22.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoico (racemato)

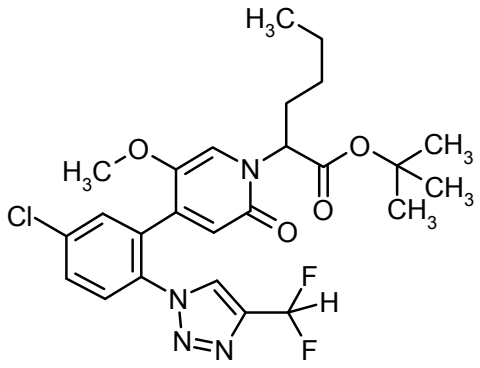


254 mg (pureza de 91%, 485 µmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 4,9 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 209 mg (93% pureza, 96% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,51 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 23.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoato de terc-butilo (racemato)

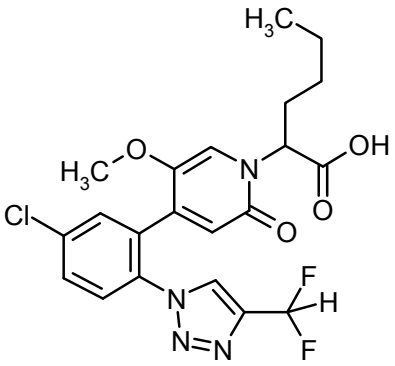


Se agregaron 7,9 ml de dioxano a 582 mg (pureza de 57%, 787 µmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]hexanoato de terc-butilo (racemato) y 245 mg (787 µmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 64,3 mg (78,7 µmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y 1,2 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 20-35%). Rendimiento: 355 mg (pureza 86%, 74% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,19 min; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 23.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoico (racemato)

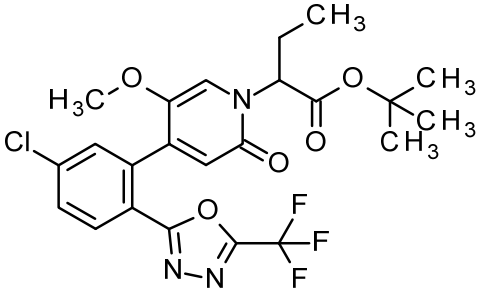


355 mg (pureza de 86%, 584 µmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 5,9 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 308 mg (81% pureza, 92% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,67 min; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 24.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato)



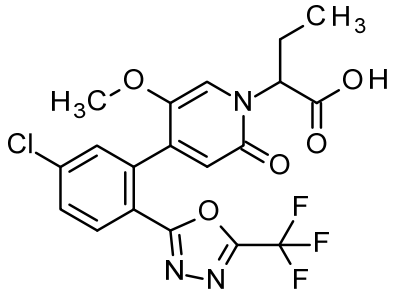
7,3 ml de dioxano se agregaron a 259 mg (0,792 mmol, 1,1 eq.) de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazole, 0,57 g (0,72 mmol, pureza de 50%) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) y 298 mg (2,16 mmol, 3,0 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 18 mg (22 µmol, 0,03 eq.) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 50:1 a 1:2). Este producto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 198 mg (50% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.24 min; MS (ESIpos): m/z = 514 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,10 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,13-4,89 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,83 (t, 3H).

**Ejemplo 24.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato)



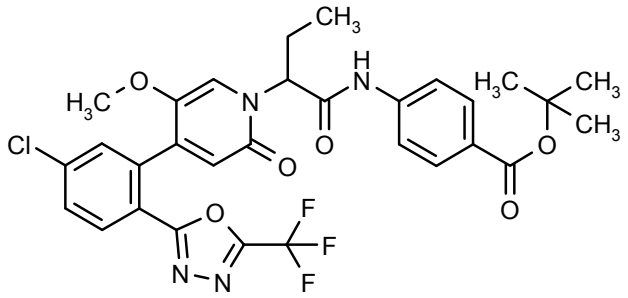
198 mg (0,385 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo se disolvieron en 10,5 ml de diclorometano y se agregaron 1,5 ml (19,3 mmol, 50,0 eq.) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (125 mm x 30 mm, fase inversa, 38 min, 10-95% de acetonitrilo/agua acidificado con 0,1% de ácido fórmico, 50 ml/min). Rendimiento: 120 mg (68% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 458 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,95 (brs, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,23 (brs, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,32-4,85 (m, 1H), 3,30 (s, 3H, parcialmente escondido), 2,18-2,08 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

**Ejemplo 24.1C**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)benzoato de terc-butilo (racemato)

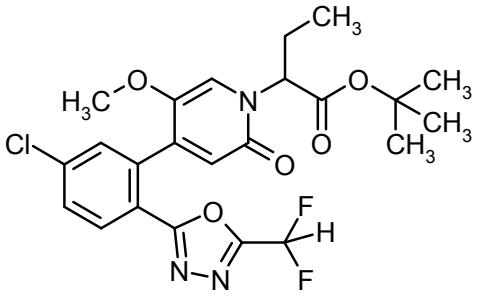


15 mg (0,033 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 10 mg (0,049 mmol, 1,5 eq.) de 4-aminobenzoato de terc-butilo se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 11 mg (53% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,62 min; MS (ESIneg): m/z = 631 $(M-H)^-$.

**Ejemplo 25.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato)

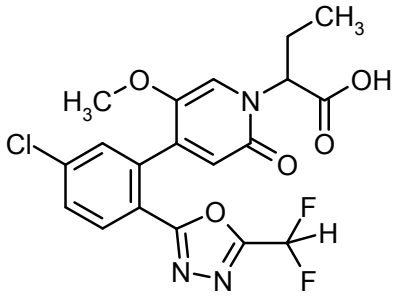


7,3 ml de dioxano se agregaron a 245 mg (0,792 mmol, 1,1 eq.) de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol, 0,57 g (0,72 mmol, pureza de 50%) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) y 298 mg (2,16 mmol, 3,0 eq.) de carbonato de potasio. Durante 5 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 18 mg (22 µmol, 0,03 eq.) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 50:1 a 1:3). Este producto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 245 mg (67% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.06 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 25.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato)



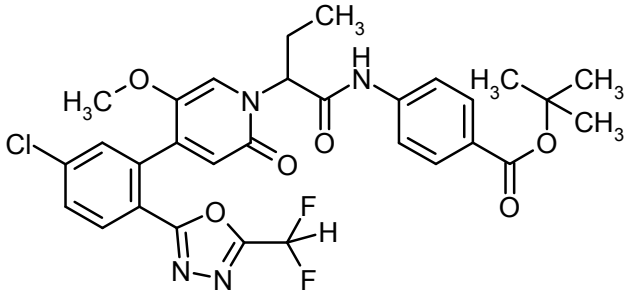
270 mg (0,544 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo se disolvieron en 14,8 ml de diclorometano y se agregaron 2,1 ml (27,2 mmol, 50,0 eq.) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (125 mm x 30 mm, fase inversa, 38 min, 10-95% de acetonitrilo/agua acidificado con 0,1% de ácido fórmico, 50 ml/min). Rendimiento: 140 mg (57% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 440 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,95 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,20 (brs, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,32-4,80 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

**Ejemplo 25.1C**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)benzoato de terc-butilo (racemato)

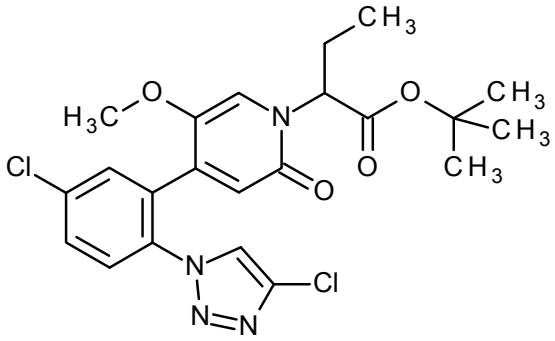


15 mg (0,034 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 10 mg (0,051 mmol, 1,5 eq.) de 4-aminobenzoato de terc-butilo se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5A. Rendimiento: 11 mg (52% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,54 min; MS (ESIneg): m/z = 613 $(M-H)^-$.

**Ejemplo 26.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (racemato)

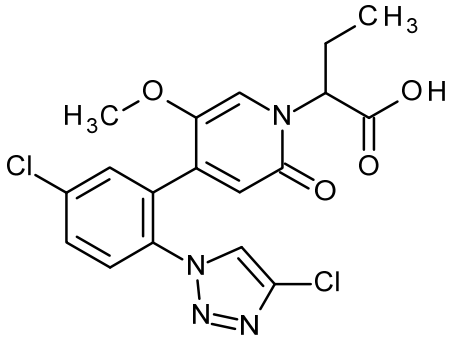


Bajo argón, 533 mg (pureza de 50%, 0,68 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato), 165 mg (0,57 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol y 180 mg (1,69 mmol) de carbonato de sodio se cargaron inicialmente en 2,0 ml de una mezcla de DMF/agua (3:1) en un recipiente de microondas y la solución se enjuagó con argón. Luego se agregaron 46,1 mg (0,056 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se llevó hasta TA, se agregaron acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 148 mg (55% de teoría) Se convirtió el producto bruto sin purificación posterior.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,00 min; MS (ESIpos): m/z = 479 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 26.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato)

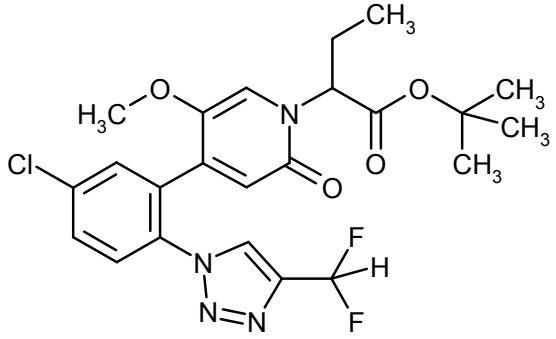


Se agregaron 11,6 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) a 372 mg (0,78 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (racemato) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a alto vacío. El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 307 mg (87% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 423 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 27.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato)



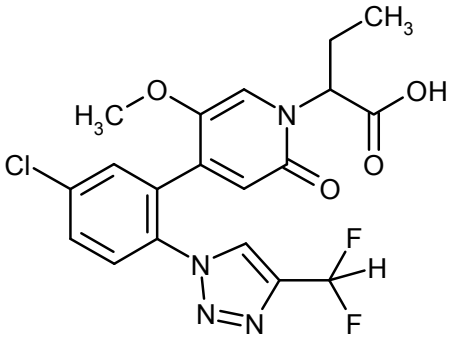
Bajo argón, 1,25 g (pureza de 50%, 1,59 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato), 490 mg (1,59 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol y 659 mg (4,77 mmol) de carbonato de potasio se cargaron inicialmente en 16,7 ml de dioxano y la solución se enjuagó con argón. Luego se agregaron 38,9 mg (0,048 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se llevó hasta TA, se filtró a través de kieselguhr y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo se separó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 417 mg (53% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,97 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,71 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 3H), 7,36-6,99 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,75 (t, 3H).

**Ejemplo 27.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato)

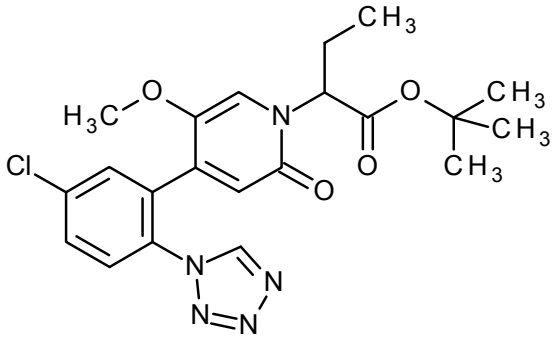


416 mg (0,84 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) se cargaron inicialmente en 0,9 ml de THF, se agregaron 5,88 ml de una solución acuosa de hidóxido de litio (1M) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se agregó agua y la mezcla de reacción se ajustó hasta pH 4 con ácido clorhídrico (1M). Luego la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas recogidas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 372 mg (92% pureza, 93% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 439 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 28.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (racemato)

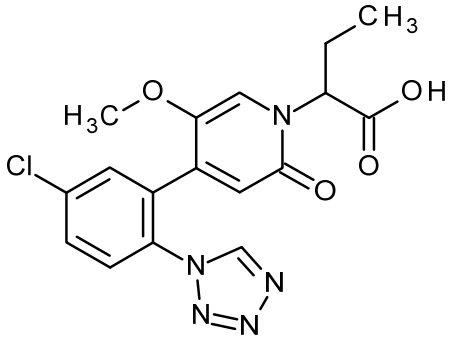


De manera análoga al Ejemplo 26.1A, 1,45 g (pureza de 50%, 1,85 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar con 400 mg (1,54 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1H-tetrazole. Rendimiento: 313 mg (46% de teoría) Se convirtió el producto bruto sin purificación posterior.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,80 min; MS (ESIpos): m/z = 446 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 28.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato)

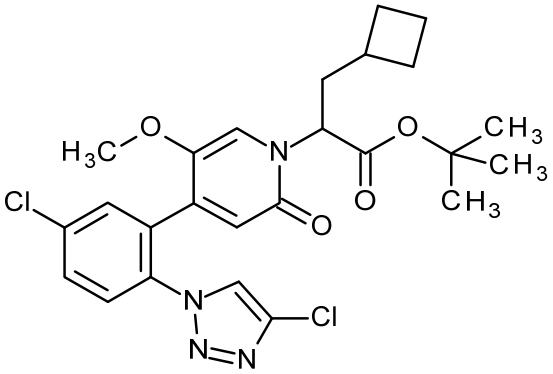


Se agregaron 5,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) a 313 mg (0,70 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoato de terc-butilo (racemato) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El sólido precipitado se filtró, se lavó en cada caso con 5 ml de dioxano y dietil éter y se secó a alto vacío. El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 144 mg (53% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 29.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-ciclobutilpropanoato de terc-butilo (racemato)



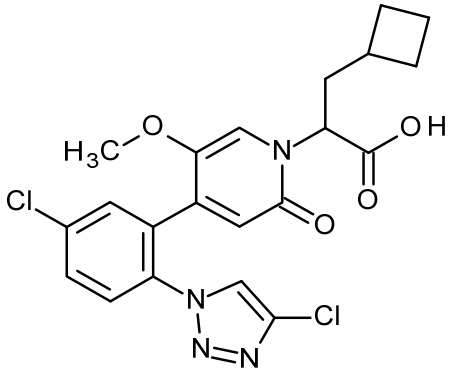
Bajo argón, 1,00 g (pureza de 51%, 1,45 mmol) de ácido [1-(1-terc-butoxi-3-ciclobutil-1-oxopropan-2-il)-5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]boric (racemato), 425 mg (1,45 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol y 602 mg (4,36 mmol) de carbonato de potasio se cargaron inicialmente en 15,3 ml de dioxano y la solución se enjuagó con argón. Luego se agregaron 35,6 mg (0,044 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio/diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se llevó hasta TA, se filtró a través de kieselguhr y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo se separó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 244 mg (32% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,24 min; MS (ESIpos): m/z = 519 $(M+H)^+$.

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 8,55 (s, 1H), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,00-4,89 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,12-1,87 (m, 4H), 1,85-1,68 (m, 2H), 1,68-1,43 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

**Ejemplo 29.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-ciclobutilpropanoico (racemato)

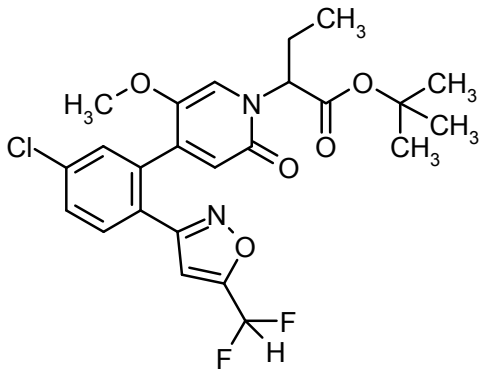


243 mg (0,47 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-ciclobutilpropanoato de terc-butilo (racemato) se cargaron inicialmente en 0,9 ml de THF, se agregaron 4,68 ml de una solución acuosa de hidóxido de litio (1M) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Luego se agregaron otros 10,0 eq. de hidróxido de litio y la mezcla se agitó a 50 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 211 mg (92% pureza, 89% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.71 min; MS (ESIpos): m/z = 463 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 30.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato)



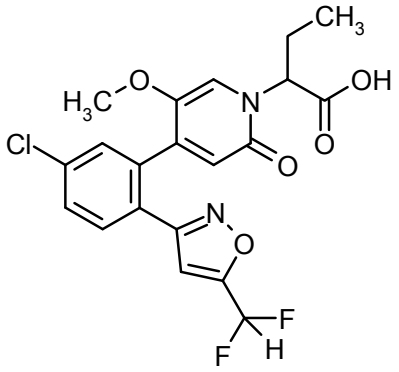
Se agregaron 10,0 ml de dioxano a 300 mg (0,972 mmol, 1,0 eq.) de 3-(2-bromo-4-clorofenil)-5-(difluorometil)-1,2-oxazol, 0,42 g (1,1 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) y 403 mg (2,92 mmol, 3,0 eq.) de carbonato de potasio. Durante 20 min., se pasó argón a través de la mezcla de reacción. Luego se agregaron 24 mg (29 µmol, 0,03 eq.) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano, se pasó argón a través de la mezcla de reacción durante otros 10 min y la mezcla se agitó posteriormente a 80 °C

durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr, se lavó con diclorometano y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, 1:1 a 0:1). Este producto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 292 mg (61% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2.16 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $(M+H)^+$,

**Ejemplo 30.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato)

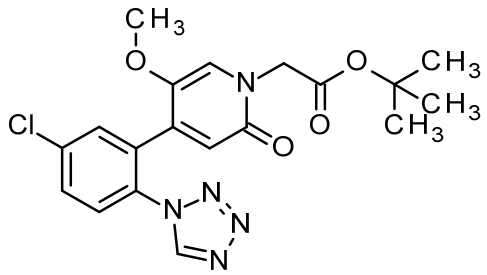


200 mg (0,404 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluormetil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) en 12 ml de diclorometano en presencia de 1,6 ml (20,2 mmol, 50 eq.) de ácido trifluoroacético se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 6A. Rendimiento: 154 mg (87% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.65 min; MS (ESIpos): m/z = 439 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 31.1A**

{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acetato de terc-butilo

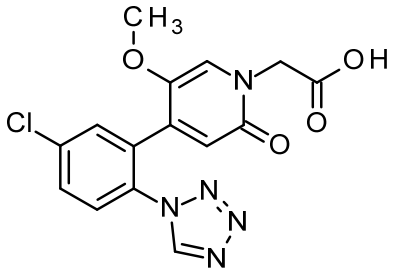


840,0 mg (pureza de 56%, 1,29 mmol) de [5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]acetato de terc-butilo se hicieron reaccionar con 334,2 mg (1,29 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1H-tetrazole de acuerdo con el Método General 2A. Rendimiento: 265 mg (92% pureza, 45% de teoría). Se convirtió el producto bruto sin purificación posterior.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,59 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 31.1B**

Ácido {4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acético

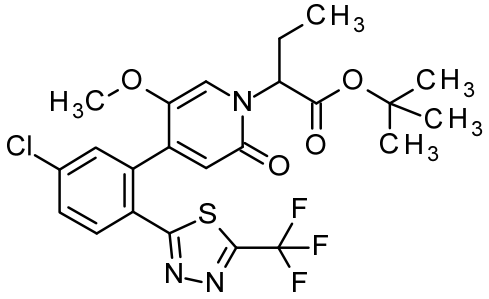


Se agregaron 5,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) a 265 mg (0,63 mmol) de {4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acetato de terc-butilo y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a alto vacío. El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 252 mg (pureza 91%, cuant.).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.60 min; MS (ESIpos): m/z = 362 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 32.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato)

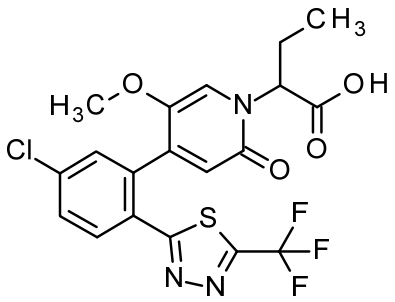


Bajo argón, 824 mg (50% de pureza, 1,05 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato), 300 mg (0,87 mmol) de 2-(2-bromo-4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol y 278 mg (2,62 mmol) de carbonato de sodio se cargaron inicialmente en una mezcla de 2,3 ml de DMF y 0,7 ml de agua. La mezcla se enjuagó con argón y luego se agregaron 71,3 mg (0,087 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se llevó hasta TA, se diluyó con acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 220 mg (48% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,26 min; MS (ESIpos): m/z = 530 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 32.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato)

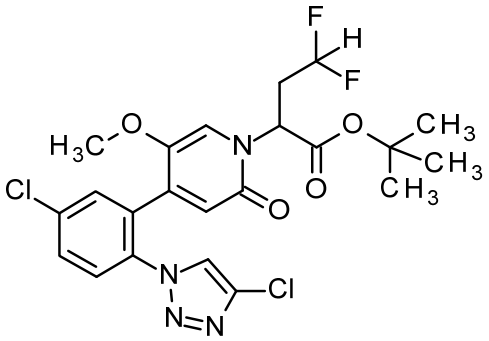


Se agregaron 6,2 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) a 220 mg (0,42 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se secó a alto vacío y el producto bruto obtenido de esta forma se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 209 mg (93% de pureza, cuant.).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,71 min; MS (ESIpos): m/z = 474 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 33.1A**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4,4-difluorobutanoato de terc-butilo (racemato)

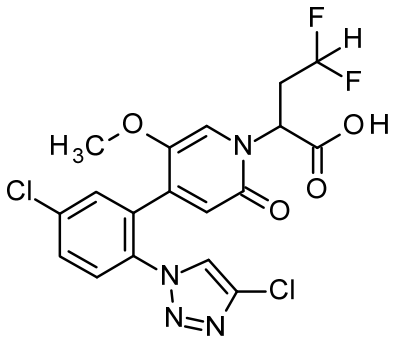


Bajo argón, 1,94 g (61% de pureza, 2,76 mmol) de 4,4-difluoro-2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato), 808 mg (2,76 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol y 1,14 g (8,28 mmol) de carbonato de potasio se cargaron inicialmente en 34,7 ml de dioxano y la mezcla se enjuagó con argón. Luego se agregaron 225 mg (0,276 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se llevó hasta TA, se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con diclorometano. El filtrado combinado se concentró a presión reducida y se secó al vacío. El producto bruto se absorbió en 8 ml de diclorometano y se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 926 mg (65% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,98 min; MS (ESIpos): m/z = 515 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 33.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4,4-difluorobutanoico (racemato)

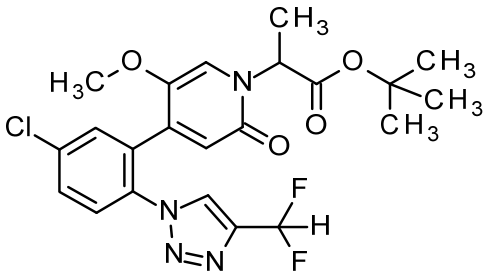


Se agregaron 28,2 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) a 926 mg (1,80 mmol) de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4,4-difluorobutanoato de terc-butilo (racemato) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se trituró con 15 ml de dietil éter y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos filtrados se secaron a alto vacío y el producto bruto obtenido de esta forma se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 499 mg (60% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,43 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 34.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoato de terc-butilo (racemato)

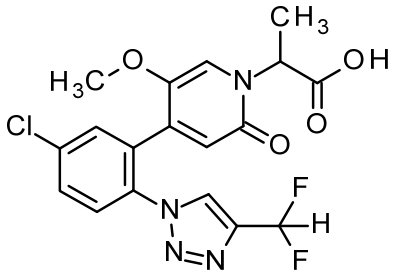


Bajo argón, 16,14 g (40% de pureza, 17,0 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]propanoato de metilo (racemato) se disolvieron en 149 ml de dioxano y se agregaron 5,15 g (48,6 mmol) de solución de carbonato de sodio (2M en agua) . Luego se agregaron 5,00 g (16,2 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol, seguido de 1,32 g (1,62 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 2 horas, luego se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en 737 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo tres veces con 678 ml de metil terc-butil éter y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) para dar 2,60 g (84% de pureza) del producto bruto que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 481 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 34.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato)

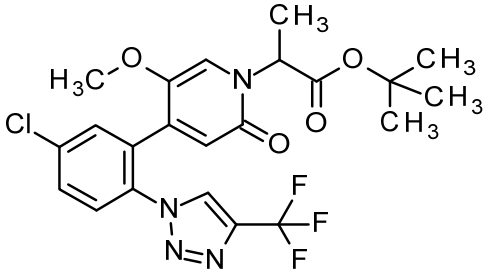


2,60 g (84% de pureza, 4,51 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoato de terc-butilo (racemato) se disolvieron en 32,7 ml de THF y posteriormente se agregaron 22,7 ml de hidróxido de litio acuoso 1M. La mezcla se agitó a TA durante 16 h y luego se agregó 103 ml de agua. La mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico 1M hasta pH 4 y luego se extrajo tres veces con 72 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a presión reducida. El producto bruto obtenido de esta manera se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 1,30 g (67% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 425 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 35.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoato de terc-butilo (racemato)

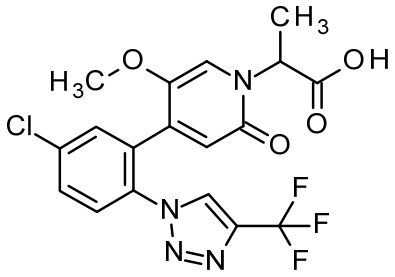


Bajo argón, 2,17 g (50% de pureza, 3,01 mmol) de 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]propanoato de terc-butilo (racemato), 0,98 g (3,01 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol y 1,25 g (9,02 mmol) de carbonato de potasio y se disolvieron en 30,5 ml de dioxano. A esta mezcla, se agregaron 0,147 g (0,180 mmol) de complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio diclorometano y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 horas. Luego la mezcla se llevó hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Los sólidos restantes se lavaron con diclorometano/acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) para dar 1,21 g (70% de pureza) del producto que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,02 min; MS (ESIpos): m/z = 499 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 35.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico

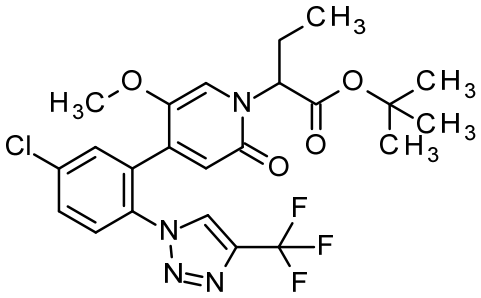


1,19 g (2,39 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoato de terc-butilo (racemato) se trataron con 31,9 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 1,17 g (90% de pureza, cuant.) del producto bruto que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 36.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato)

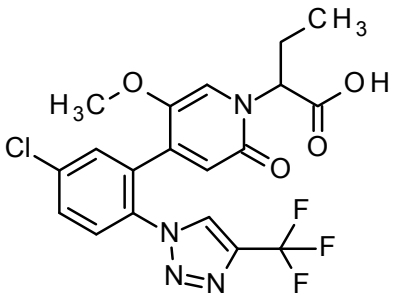


625 mg (50% de pureza, 795 µmol) 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato), 259 mg (795 µmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol y 329 mg (2,38 mmol) de carbonato de potasio se suspendieron en 8,1 ml de dioxano. Se burbujeó argón a través de esta suspensión durante 5 min y luego se agregaron 38,9 mg, (47,7 µmol) de complejo de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio diclorometano. La mezcla de reacción se agitó 4 h a 80 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró en celite y la torta de filtrado se enjuagó con diclorometano y acetonitrilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. (mezcla de ciclohexano/acetato de etilo al 0-40%). Rendimiento: 355 mg (70% pureza, 61% de teoría).

LC-MS [Método 1]: $R_t$ = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 513 [M+H]+

**Ejemplo 36.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato)

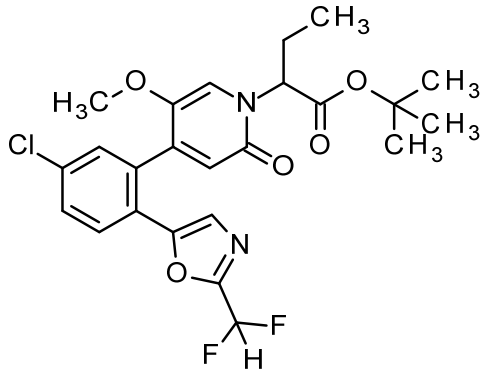


355 mg (86% de pureza, 574 µmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 8,3 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 260 mg (99% de teoría)

LC-MS [Método 1]: $R_t$ = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 457 [M+H]+

**Ejemplo 37.1A**

2-[4-{5-cloro-2-[2-(difluorometil)-1,3-oxazol-5-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato)

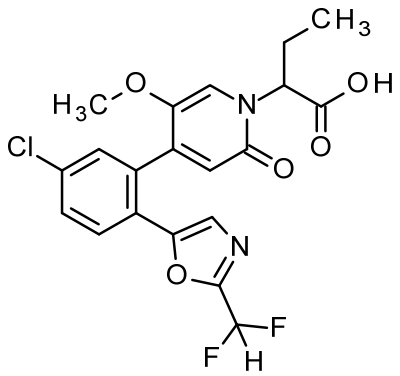


940 mg (60% de pureza, 1,43 mmol) 2-[5-metoxi-2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato), 531 mg (1,72 mmol) de 5-(2-bromo-4-clorofenil)-2-(difluorometil)-1,3-oxazol y 595 mg (4,3 mmol) de carbonato de potasio se suspendieron en 14 ml de dioxano. Se burbujeó argón a través de esta suspensión durante 5 min y luego se agregaron 70,3 mg, (86 µmol) de complejo de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio diclorometano. La mezcla de reacción se agitó 2 h a 100°C en el microondas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta de filtrado se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera y después de la separación, la fase orgánica se secó en sulfato de sodio. Después de la filtración y evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. (mezcla de ciclohexano/acetato de etilo al 20-50%). Rendimiento: 570 mg (79% de teoría)

LC-MS [Método 1]: $R_t$ = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 495 [M+H]+

**Ejemplo 37.1B**

Ácido 2-[4-{5-cloro-2-[2-(difluorometil)-1,3-oxazol-5-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato)



570 mg (1,13 mmol) de 2-[4-{5-cloro-2-[2-(difluorometil)-1,3-oxazol-5-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 11 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6D. Rendimiento: 489 mg (99% de teoría)

LC-MS [Método 10]: $R_t$ = 1,61 min; MS (ESIpos): m/z = 439 [M+H]+

**Ejemplos de trabajo**

Método General 1: Hidrólisis de un éster de *terc*-butilo o una amina protegida por Boc usando TFA

A TA, se agregó TFA (10-20 eq.) a una solución del derivado de *ter*-butil éster apropiado o una amina protegida por Boc (1,0 eq.) en diclorometano (alrededor de 25 ml/mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C hasta TA durante 1 a 8 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se coevaporó reiteradamente con diclorometano y/o tolueno. El producto bruto luego se purificó por cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método General 2: Hidrólisis de un éster de metilo o etilo con hidróxido de litio

A TA, se agregó hidróxido de litio (2-4 eq.) a una solución del éster apropiado (1,0 eq.) en una mezcla de tetrahidrofurano/agua (3:1, alrededor de 7-15 ml/mmol) y la mezcla se agitó a TA. Luego la mezcla de reacción se ajustó hasta pH 1 usando solución acuosa de ácido clorhídrico (1N). Después de la adición de agua/acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto luego se purificó por cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método General 3: Acoplamiento de amida usando HATU/DIEA

Bajo argón y a TA, la amina apropiada (1,1-1,2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) (2,2-3,0 eq.) y una solución de HATU (1,2 eq.) en un poco de dimetilformamida se agregaron a una solución del ácido carboxílico apropiado (1,0 eq.) en dimetilformamida (alrededor de 7-70 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA. Después de la adición de acetato de etilo/agua y la separación de fases, la fase orgánica se lavó con agua y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtró y concentró a presión reducida. El producto bruto luego se purificó por cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método General 4: Acoplamiento de amida usando T3P/DIEA

Bajo argón y a 0 °C o TA, *N*,*N*-diisopropiletilamina (3 eq.) y anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% en dimetilformamida o en acetato de etilo, 3 eq.) se agregaron gota a gota a una solución de ácido carboxílico y la amina apropiada (1,1-1,5 eq.) en dimetilformamida (0,15-0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA y luego se concentró a presión reducida. Después de la adición de agua/acetato de etilo y la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto luego se purificó por cromatografía de ultrarrápida (mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método General 5: Acoplamiento de amida usando T3P/piridina

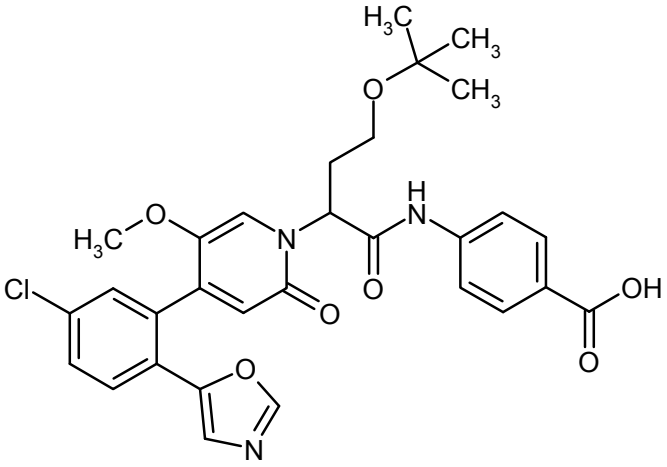
Una solución del ácido carboxílico apropiado (1 eq.) y la amina apropiada (1,1-1,5 eq.) en piridina (alrededor de 0,1M) se calentó hasta 60 a 90°C, y se agregó gota a gota T3P (50% en dimetilformamida o en acetato de etilo, 1,5 a 4 eq.). De manera alternativa, se agregó T3P (50% en dimetilformamida o en acetato de etilo, 1,5 a 4 eq.) a TA y la mezcla luego se agitó a TA o se calentó hasta TA a 90°C. Después de 1 a 20 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, y se agregó agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución amortiguadora acuosa (pH=5), con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y solución saturada de cloruro de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto luego se purificó opcionalmente por cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o mezclas de diclorometano/metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua/acetonitrilo o gradiente de agua/metanol).

Método General 6: Hidrólisis de un éster de *terc*-butilo usando cloruro de hidrógeno en dioxano

Una solución de 1,0 eq. del derivado apropiado de éster de *terc*-butilo en cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (concentración del derivado de éster de *terc*-butilo alrededor de 0,1M) se agitó a TA durante 2 a 48 h o se trató en un baño ultrasónico durante 2 a 5 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida y el residuo se co-evaporó repetidamente con tetrahidrofurano y se secó a presión reducida. Se convirtió el producto bruto sin purificación posterior.

**Ejemplo 1**

Ácido 4-[(4-*terc*-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoil)amino]benzoico (racemato)



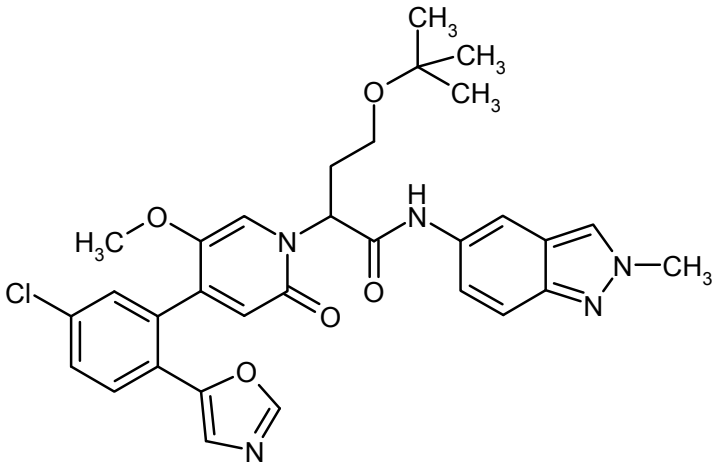
Una solución de 145 mg (0,23 mmol) de 4-[(4-*terc*-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoil)amino]benzoato de etilo en 3,2 ml de metanol y 0,80 ml de agua se agitó en presencia de 151 mg (0,46 mmol, 2 eq.) de carbonato de cesio a 60-80 °C durante varios días. Luego se retiró metanol a presión reducida. Luego el residuo acuoso se ajustó hasta pH 2 usando una solución acuosa de ácido clorhídrico (1N), se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua/acetonitrilo). Rendimiento: 25 mg (18% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.87 min; MS (ESIpos): m/z = 580 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,73 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,42 (br. s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,78 (t, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 2H), 1,09 (s, 9H).

**Ejemplo 2**

4-*terc*-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-*N*-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)butanamida (racemato)



13 mg (0,03 mmol) de ácido 4-*terc*-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,1 eq.) de 2-metil-2*H*-indazole-5-amina se hicieron reaccionar a TA en presencia de HATU y *N,N*-

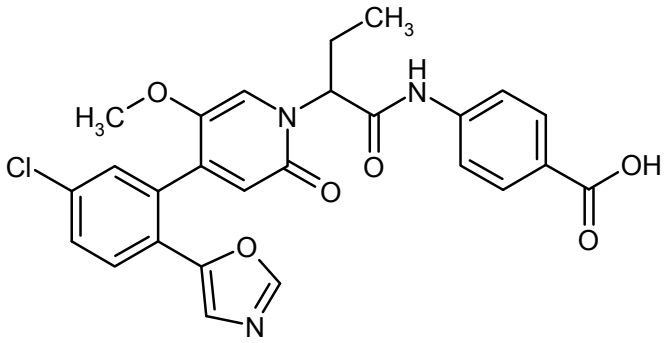
diisopropiletilamina de acuerdo con el Método General 3. Después del procesamiento acuoso, se agregó agua al residuo y el producto se cristalizó en un baño ultrasónico. El precipitado formado se filtró, lavó con agua y se secó a presión reducida. Rendimiento: 4 mg (23% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 590 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,80 (br. t, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,4-3,36 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 2H), 1,09 (s, 9H).

**Ejemplo 3**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoil)amino]benzoico (racemato)



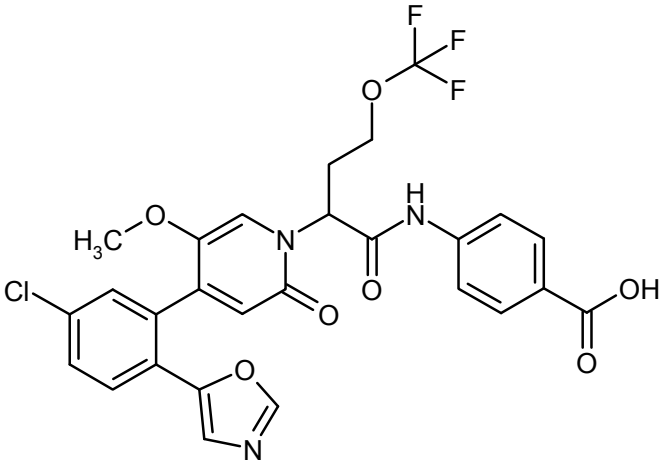
138 mg (25 mmol) de 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoil)amino]benzoato de *terc*-butilo (racemato) se hidrolizaron con 20 eq. de ácido trifluoroacético en 5 ml de diclorometano de acuerdo con el Método General 1. El producto bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua/acetonitrilo). Rendimiento: 92 mg (74% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 508 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,75 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

**Ejemplo 4**

Ácido 4-{[2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-(trifluorometoxi)butanoil]amino}benzoico (racemato)



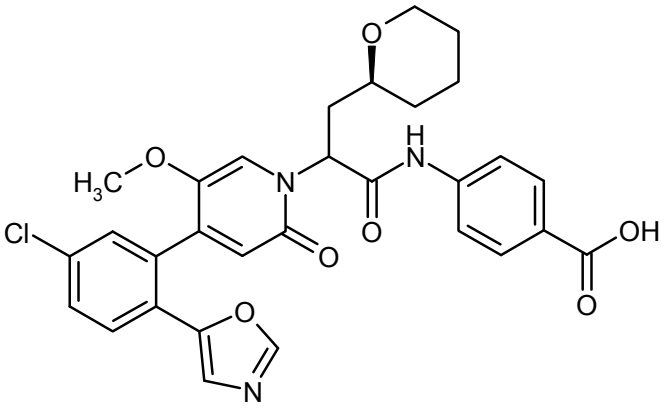
172 mg (pureza de 94%, 0,25 mmol) de 4-{[2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-(trifluormetoxi)butanoil]amino}benzoato de *terc*-butilo (racemato) se hidrolizaron con 20 eq. de ácido trifluoroacético en 5 ml de diclorometano de acuerdo con el Método General 1. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice, mezcla de ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 105 mg (71% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.83 min; MS (ESIpos): m/z = 592 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,76 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,80 (t, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,69-2,57 (m, 2H).

**Ejemplo 5**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoil)amino]benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros)



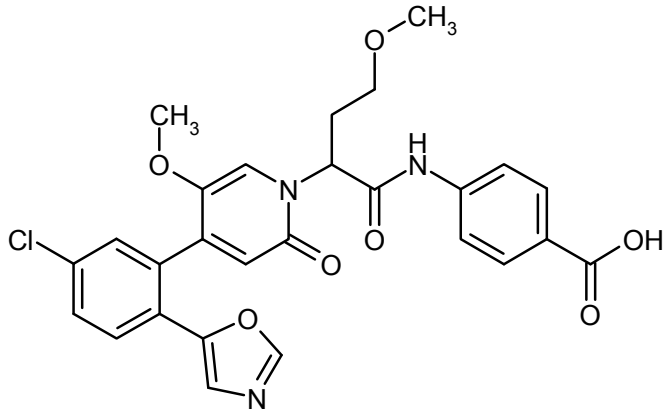
241 mg (pureza de 86%, 0,33 mmol) de 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoil)amino]benzoato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros) se hidrolizó con 20 eq. de ácido trifluoroacético en 7 ml de diclorometano de acuerdo con el Método General 1. El producto bruto se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua/acetonitrilo). Rendimiento: 81 mg (43% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.83 min; MS (ESIpos): m/z = 578 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,73 (s, 1H), 10,70 (br. m, 1H), 8,40/8,39 (2x s, 1H), 7,91/7,90 (2x d, 2H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,65-7,60 (2x dd, 1H), 7,49/7,46 (2x d, 1H), 7,41/7,37 (2x s, 1H), 6,85/6,82 (2x s, 1H), 6,41/6,40 (2x s, 1H), 5,93-5,65 (br. m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,53-1,39 (m, 3H), 1,34-1,21 (m, 1H).

**Ejemplo 6**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)



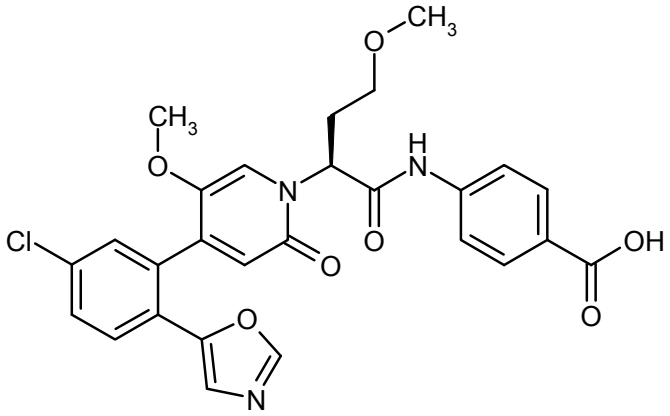
210 mg (0,353 mmol) de 4-{[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil]amino}benzoato de *terc*-butilo (racemato) se hicieron reaccionar con 25 ml de TFA y 30 ml de diclorometano de acuerdo con el Método General 1. Rendimiento: 135 mg (71% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.60 min; MS (ESIpos): m/z = 538 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,74 (br. s, 1H), 10,70 (br. s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,85-5,65 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 4H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,46-2,37 (m, 2H).

**Ejemplo 7**

Ácido 4-{[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil]amino}benzoico (enantiómero 2)



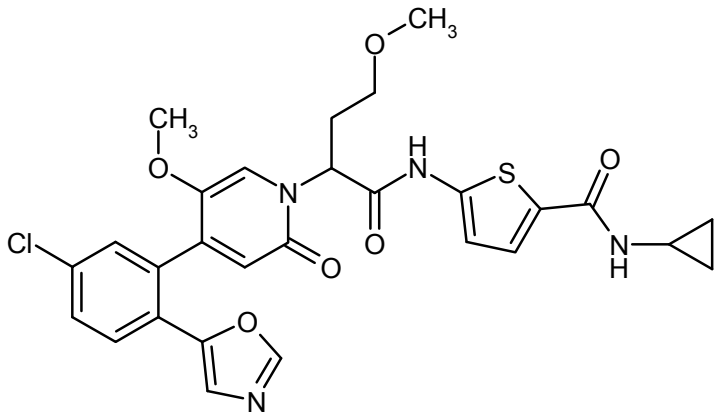
La separación de enantiómeros de 130 mg de ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato) dio 39 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 5,1 min) y 29 mg del compuesto del título Ejemplo 7 (enantiómero2): HPLC quiral: $R_t$ = 9,00 min; 100% de ee.

Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5 µm, 250 mm x 30 mm; fase móvil: dióxido de carbono al 65%/etanol al 35%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 100 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak AZ-H SFC 5µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 60% de dióxido de carbono, 40% de etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Ejemplo 8**

5-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-*N*-ciclopropiltiofen-2-carboxamida (racemato)



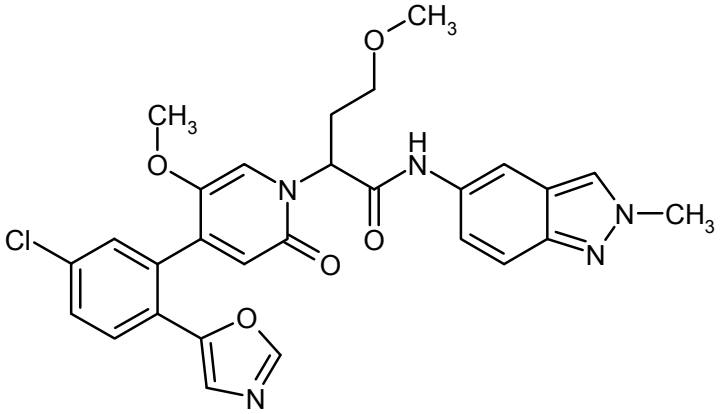
36,6 mg (pureza de 80%, 0,070 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 22,3 mg (0,105 mmol) de 5-amino-*N*-ciclopropiltiofeno-2-carboxamida en 0,58 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 30 mg (73% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.61 min; MS (ESIpos): m/z = 583 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 11,78 (br. s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,85-5,55 (m, 1H), 3,49-3,36 (m, 4H), 3,29-3,16 (m, 4H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 2H), 0,74-0,60 (m, 2H), 0,59-0,47 (m, 2H).

**Ejemplo 9**

2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxi-*N*-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)butanamida (racemato)



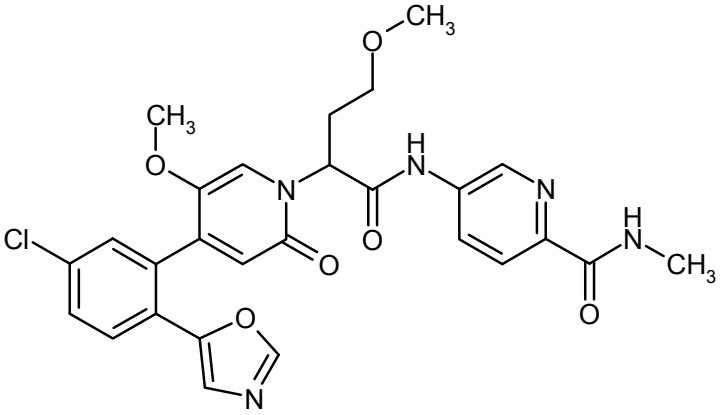
36,6 mg (pureza de 80%, 0,070 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 17,4 mg (pureza de 89%, 0,105 mmol) de 2-metil-2*H*-indazole-5-amina en 0,58 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 20 mg (52% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.57 min; MS (ESIpos): m/z = 548 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,35 (br. s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,87-5,72 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,47-3,38 (m, 4H), 3,36-3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,44-2,34 (m, 2H).

**Ejemplo 10**

5-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



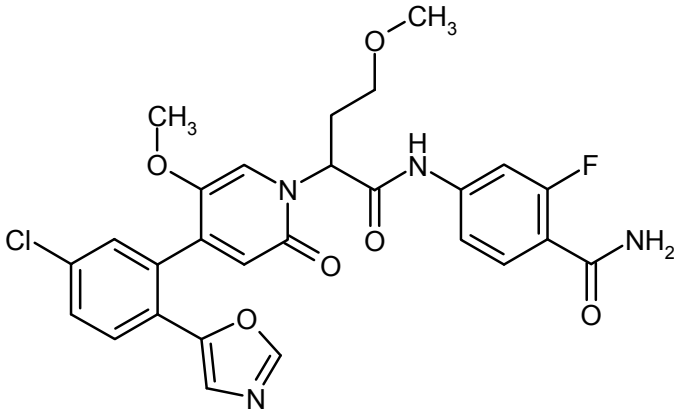
41,9 mg (pureza de 70%, 0,070 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 16,2 mg (0,105 mmol) de 5-amino-*N*-metilpiridina-2-carboxamida en 0,58 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 30 mg (78% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.55 min; MS (ESIpos): m/z = 552 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,82 (br. s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,74-8,58 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,82-5,65 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 4H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H).

**Ejemplo 11**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



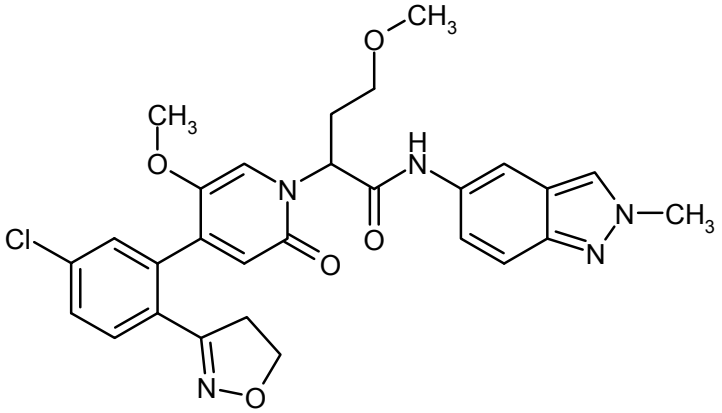
41,9 mg (pureza de 70%, 0,070 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 16,2 mg (0,105 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 0,58 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 4. Rendimiento: 30 mg (77% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.54 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,76 (br. s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73-7,58 (m, 3H), 7,58-7,40 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,81-5,62 (m, 1H), 3,49-3,36 (m, 4H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,23 (s, 3 H), 2,46-2,34 (m, 2H).

**Ejemplo 12**

2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxi-*N*-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)butanamida (racemato)



66 mg (0,137 mmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 30,9 mg (0,206 mmol) de 2-metil-2*H*-indazole-5-amina en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 63,5 mg (83% de teoría)

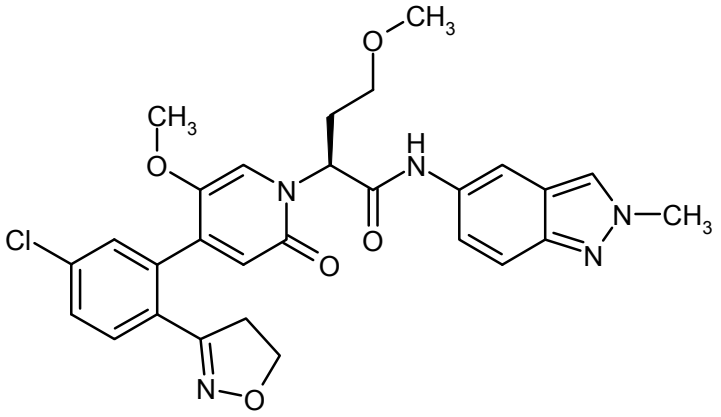
LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.55 min; MS (ESIpos): m/z = 550 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,70-

7,62 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,81-5,71 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,40-3,18 (m, 7H), 2,43-2,26 (m, 2H).

**Ejemplo 13**

(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxi-*N*-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)butanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómero de 69 mg de 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxi-*N*-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)butanamida (racemato) dieron 22 mg del enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 6,5 min) y 24 mg del compuesto del título Ejemplo 13 (enantiómero2): HPLC quiral: $R_t$ = 9,75 min; 100% de ee.

Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IA SFC, 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono al 70%/etanol al 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

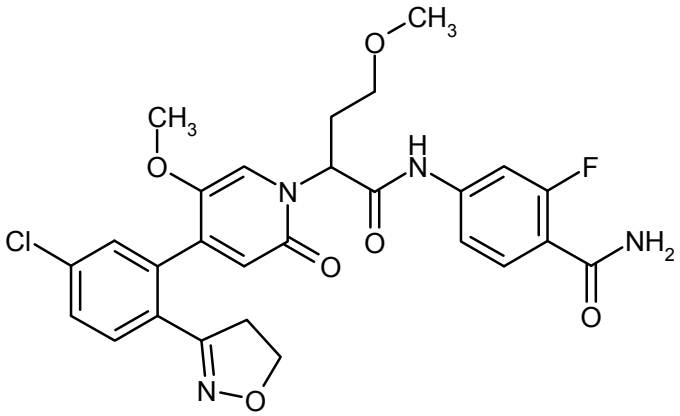
Análisis: columna: Chiralpak IA SFC 5µm 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% de dióxido de carbono, 30% de etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 550 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,62-7,50 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,81-5,71 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,40-3,18 (m, 7H), 2,43-2,26 (m, 2H).

**Ejemplo 14**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



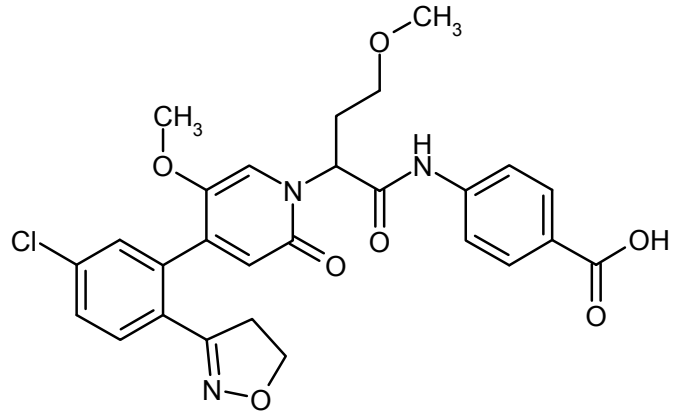
30 mg (pureza de 93%, 0,061 mmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 14,1 mg (0,092 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 29,4 mg (87% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,75 (br. s, 1H), 7,73-7,62 (m, 3H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,76-5,61 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,41-3,15(m, 7H), 2,44-2,26 (m, 2H).

**Ejemplo 15**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)



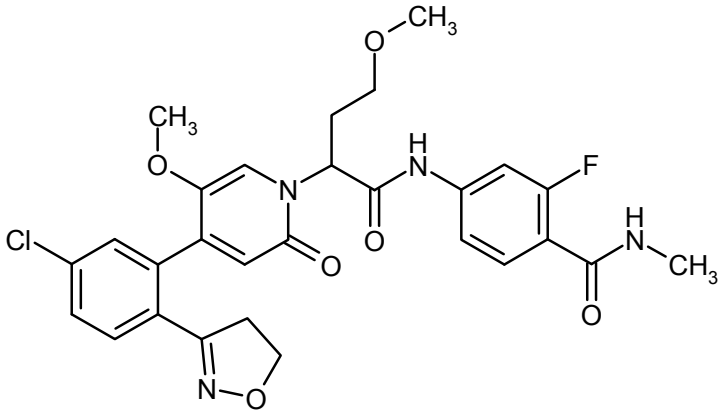
69 mg (0,116 mmol) de 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoato de *terc*-butilo (racemato) se hicieron reaccionar en 1,2 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6. Luego el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (agua/acetonitrilo/0,1% de gradiente de ácido fórmico). Rendimiento: 36,8 mg (59% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.58 min; MS (ESIpos): m/z = 540 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,74 (br. s, 1H), 10,69 (br. s, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 3,57 (s, 3 H), 3,41-3,14 (m, 7H), 2,41-2,28 (m, 2H).

**Ejemplo 16**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-2-fluoro-*N*-metilbenzamida (racemato)



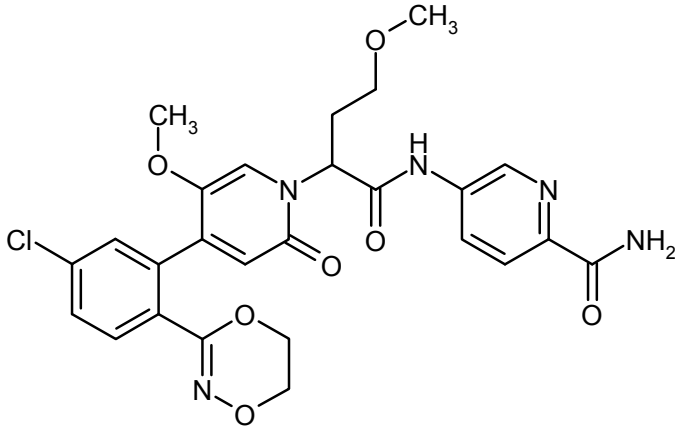
30 mg (pureza de 93%, 0,063 mmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 16,2 mg (0,094 mmol) de 4-amino-2-fluoro-*N*-metilbenzamida en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 29,5 mg (82% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 571 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,74 (br. s, 1H), 8,13-7,99 (m, 1H), 7,71-7,56 (m, 4H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,41-3,12 (m, 7H), 2,76 (d, 3H), 2,43-2,28 (m, 2H).

**Ejemplo 17**

5-[(2-{4-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]piridina-2-carboxamida (racemato)



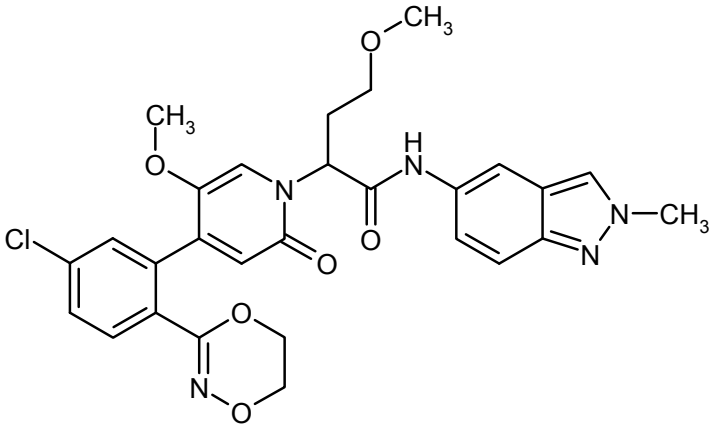
18 mg (pureza de 92%, 0,038 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 7,9 mg (0,057 mmol) de 5-aminopiridina-2-carboxamida en 0,7 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 8,9 mg (94% pureza, 40% de teoría).

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.40 min; MS (ESIpos): m/z = 556 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,86 (br. s, 1H), 8,83 (br. s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,50 (br. s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,77-5,67 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 4H), 2,45-2,30 (m, 2H).

**Ejemplo 18**

2-{4-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxi-*N*-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)butanamida (racemato)



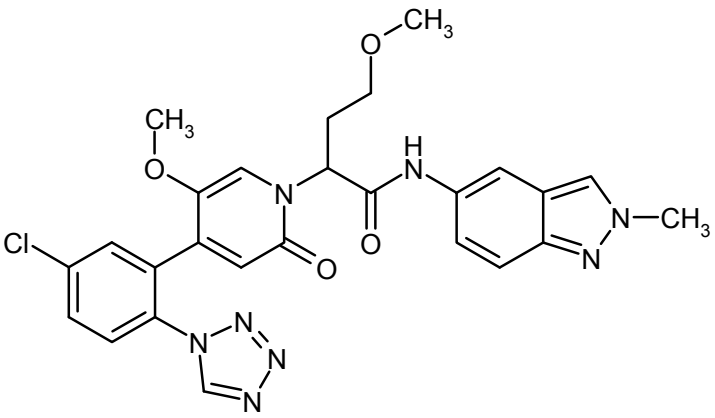
18 mg (pureza de 92%, 0,038 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 9,4 mg (0,057 mmol) de 2-metil-2*H*-indazole-5-amina en 0,7 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 8,6 mg (40% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.52 min; MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,24 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,44-2,28 (m, 2H).

**Ejemplo 19**

2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxi-*N*-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)butanamida (racemato)



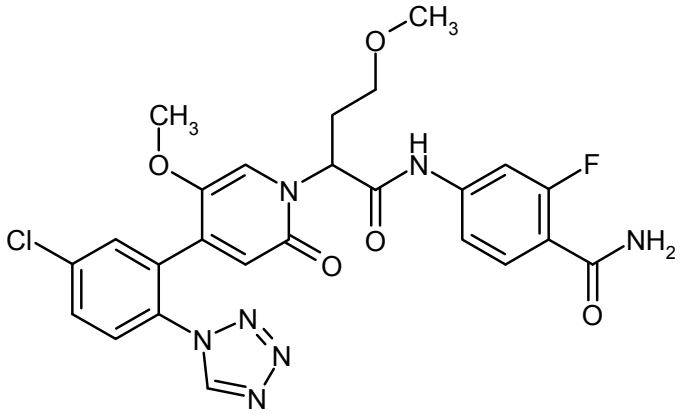
28,5 mg (pureza de 95%, 0,059 mmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 14,7 mg (pureza de 89%, 0,089 mmol) de 2-metil-2*H*-indazol-5-amina en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 20,8 mg (64% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 549 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,30 (br. s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,77-5,63 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 4H), 3,23-3,11 (m, 4H), 2,39-2,22 (m, 2H).

**Ejemplo 20**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



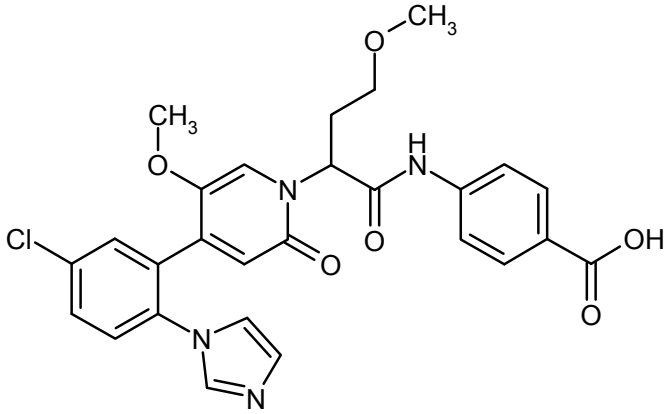
28,5 mg (pureza de 95%, 0,059 mmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 13,7 mg (0,089 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 20,8 mg (63% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 556 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,70 (br. s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,85-7,74 (m, 3H), 7,71-7,58 (m, 2H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,72-5,53 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 4H), 3,22-3,07 (m, 4H), 2,39-2,24 (m, 2H).

**Ejemplo 21**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)



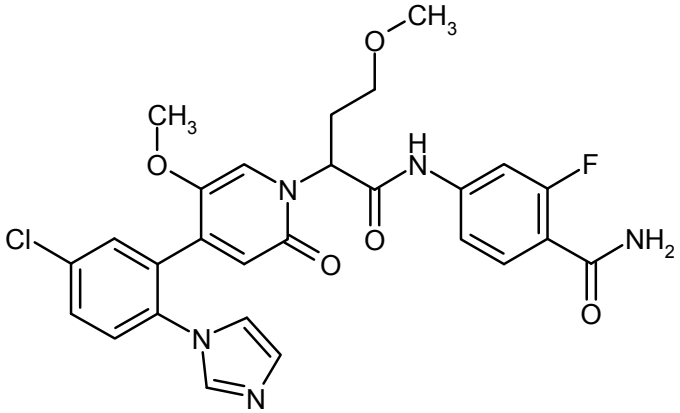
33,3 mg (0,056 mmol) de 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoato de *terc*-butilo (racemato) se hicieron reaccionar con 1 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) de acuerdo con el Método General 6. Rendimiento: 13,3 mg (44% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.62 min; MS (ESIpos): m/z = 537 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,73 (br. s, 1H), 10,64 (br. s, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,69-7,59 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,73-5,63 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,39-2,26 (m, 2H).

**Ejemplo 22**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



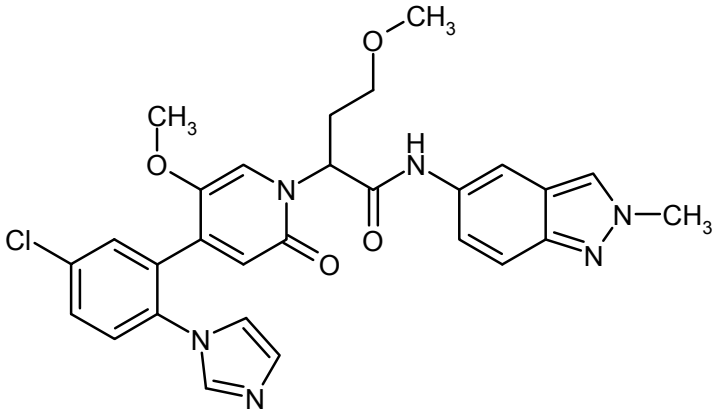
41,0 mg (pureza de 90%, 0,081 mmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 19,4 mg (0,122 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 0,67 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 27 mg (60% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 554 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,69 (br. s, 1H), 7,72-7,59 (m, 5H), 7,58-7,46 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,69-5,57 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H).

**Ejemplo 23**

2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxi-*N*-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)butanamida (racemato)



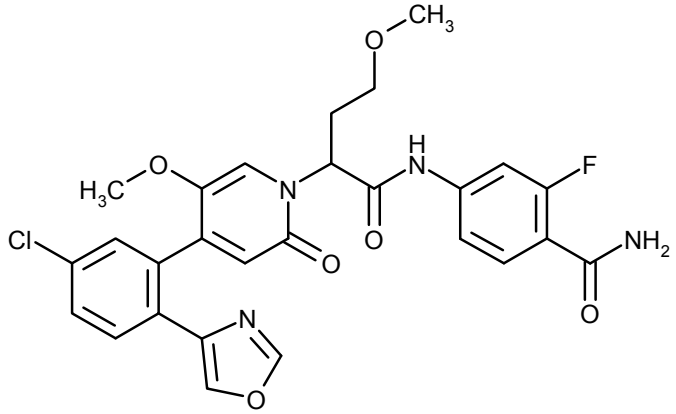
41,0 mg (pureza de 90%, 0,081 mmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 20,1 mg (pureza de 89%, 0,122 mmol) de 2-metil-2*H*-indazole-5-amina en 0,67 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 20 mg (44% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 7,74 (br. s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,79-5,63 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,35-3,11 (m, 5H), 2,39-2,21 (m, 2H).

**Ejemplo 24**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



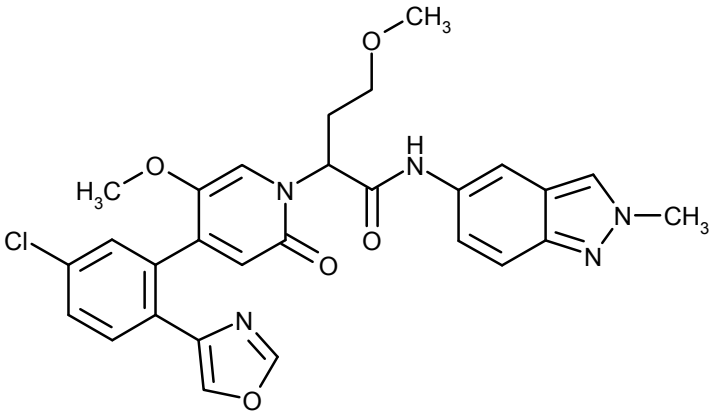
45,0 mg (pureza de 64%, 0,069 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 16,4 mg (0,103 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 0,65 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 22 mg (57% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.55 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,73 (br. s., 1H), 8,38-8,44 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,63-7,72 (m, 3H), 7,59 (dd, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,71 (br. s., 1H), 3,41 (s, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,35-2,44 (m, 2H).

**Ejemplo 25**

2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



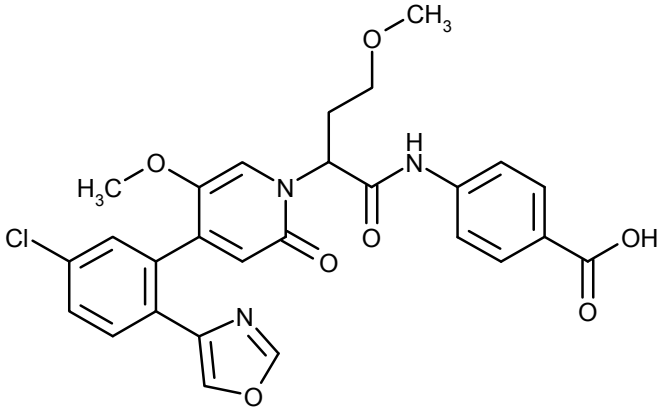
45,0 mg (pureza de 64%, 0,069 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 17,1 mg (pureza de 89%, 0,122 mmol) de 2-metil-2*H*-indazole-5-amina en 0,57 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 18 mg (48% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.59 min; MS (ESIpos): m/z = 548 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,32 (br. s., 1H), 8,39-8,43 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,73-5,82 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,34-2,43 (m, 2H).

**Ejemplo 26**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)



Una solución de 26,0 mg (0,047 mmol) de 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoato de metilo (racemato) en 1,2 ml de THF/agua (mezcla 3:1) se agitó en presencia de 4,0 mg (0,094 mmol) de hidróxido

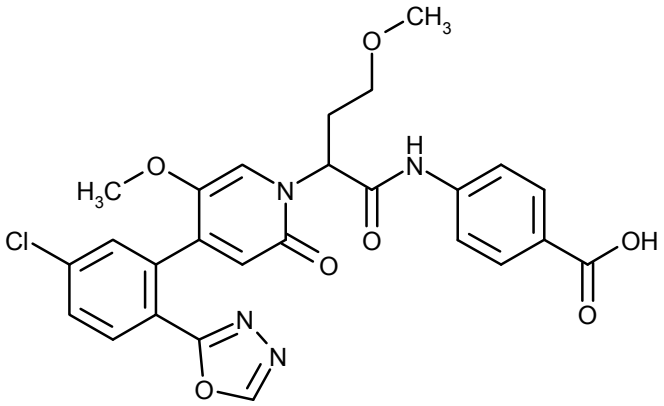
monohidrato de litio a temperatura ambiente durante 8 horas. Luego la mezcla se ajustó hasta pH 7 usando solución de ácido clorhídrico acuoso (1N) y el THF se retiró a presión reducida. El residuo acuoso se diluyó con acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1% de resistencia). Rendimiento: 14 mg (53% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.58 min; MS (ESIpos): m/z = 538 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,75 (br. s., 1H), 10,67 (br. s., 1H), 8,39-8,43 (m, 1H), 7,86-7,94 (m, 3H), 7,76 (d, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,75 (br. s., 1H), 3,39-3,44 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,36-2,44 (m, 2H).

**Ejemplo 27**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)



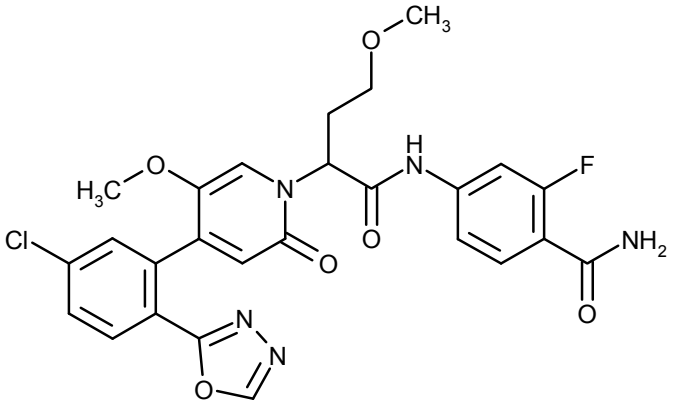
Una solución de 38,0 mg (0,069 mmol) de 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoato de metilo (racemato) en 1,8 ml de THF/agua (mezcla 3:1) se agitó en presencia de 5,8 mg (0,138 mmol) de hidróxido monohidrato de litio a temperatura ambiente durante 10 horas. Luego el pH se ajustó hasta 7 usando solución acuosa de ácido clorhídrico (1N) y el producto se purificó mediante RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1% de resistencia). Rendimiento: 10 mg (27% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.44 min; MS (ESIpos): m/z = 539 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,75 (br. s., 1H), 10,71 (br. s., 1H), 9,26 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,72-7,79 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,75 (br. s., 1H), 3,34 (s, 4H), 3,23 (s, 4H), 2,33-2,43 (m, 2H).

**Ejemplo 28**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



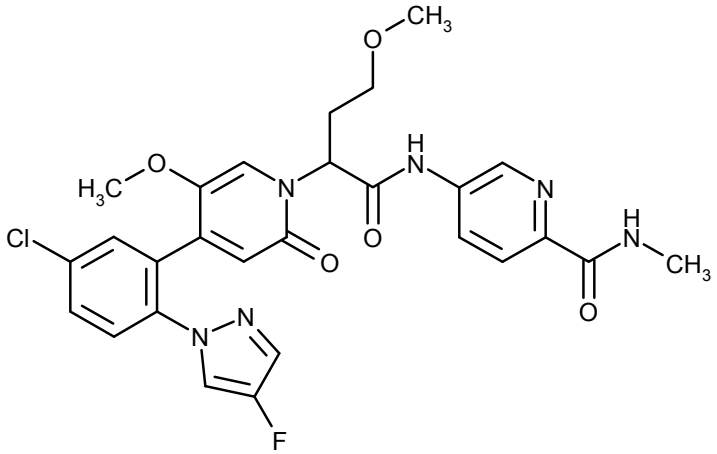
30,0 mg (pureza de 86%, 0,061 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 14,6 mg (0,092 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 1,00 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Sin procesamiento adicional, la mezcla de reacción se separó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1% de resistencia). Luego, el producto bruto obtenido de esta forma se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase normal (cartucho de sílice, gradiente de diclorometano/metanol). Rendimiento: 15 mg (44% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.42 min; MS (ESIpos): m/z = 556 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,77 (br. s., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63-7,72 (m, 3H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,71 (br. s., 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 2H).

**Ejemplo 29**

5-[(2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



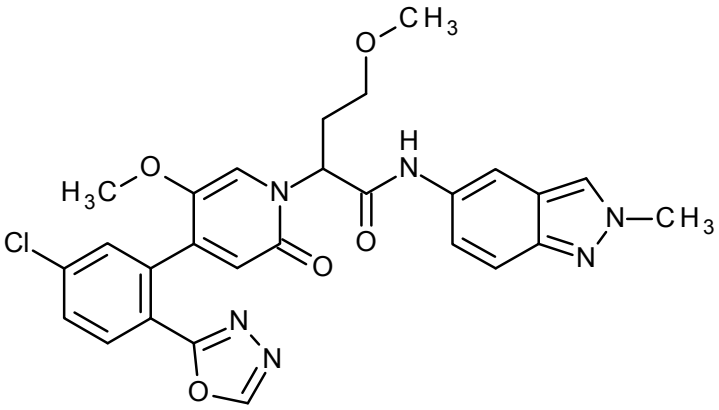
5,0 mg (0,011 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 2,6 mg (0,017 mmol) de 5-amino-*N*-metilpiridina-2-carboxamida en 0,50 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Sin procesamiento adicional, la mezcla de reacción se separó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1% de resistencia). Rendimiento: 3,9 mg (61% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.62 min; MS (ESIpos): m/z = 569 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9,85 (br. s., 1H), 8,64-8,68 (m, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,70 (br. s., 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,02 (d, 3H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H).

**Ejemplo 30**

2-{4-[5-cloro-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



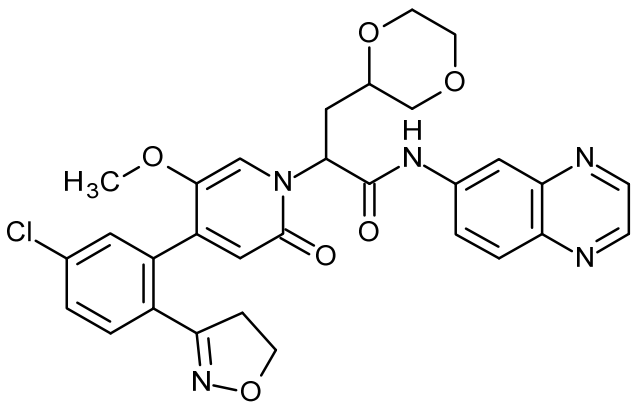
30 mg (pureza de 86%, 0,061 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 15 mg (pureza de 89%, 0,092 mmol) de 2-metil-2H-indazole-5-amina en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 13 mg (39% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 549 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,37 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,82-5,73 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,40-3,33 (m, 5H), 3,24 (s, 3H), 2,43-2,28 (m, 2H).

**Ejemplo 31**

*N*-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(1,4-dioxan-2-il)propanamida (mezcla diastereomérica)



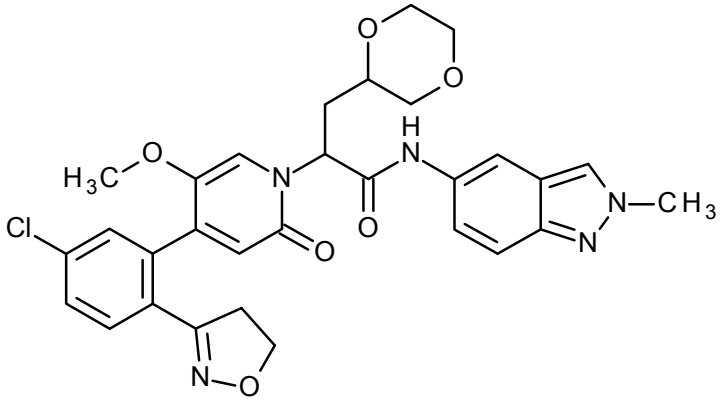
32,9 mg (pureza de 85%, 0,060 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoico (mezcla diastereomérica) y 13 mg (0,091 mmol) de quinoalina-6-amina en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 26 mg (72% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,53/1,57 min; MS (ESIpos): m/z = 590/590 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,96-10,83 (m, 1H), 8,91-8,88 (m, 1H), 8,85-8,82 (m, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,40-6,37 (m, 1H), 5,87-5,71 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,79-3,54 (m, 7H), 3,54-3,34 (m, 4H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H). Varias señales bajo el pico de agua.

**Ejemplo 32**

2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(1,4-dioxan-2-il)-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)propanamida (mezcla diastereomérica)



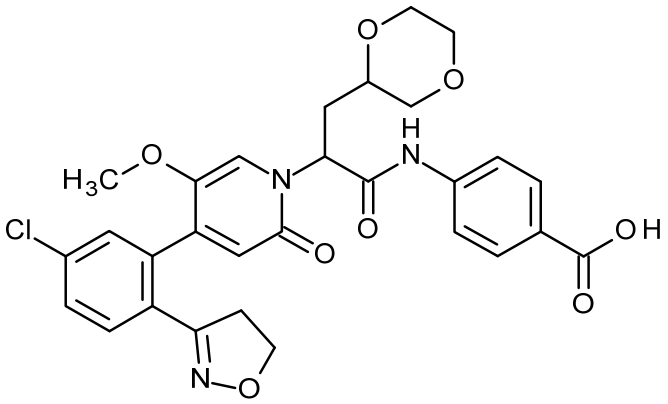
50 mg (pureza de 85%, 0,092 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoico (mezcla diastereomérica) y 20 mg (0,138 mmol) de 2-metil-2H-indazole-5-amina en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 45 mg (83% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,49/1,52 min; MS (ESIpos): m/z = 592/592 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,40-10,28 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 7,67-7,52 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 6,38-6,34 (m, 1H), 5,84-5,70 (m, 1H), 4,34-4,21 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,80-3,39 (m, 10H), 3,27-3,20 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H).

**Ejemplo 33**

Ácido 4-{[2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoil]amino}benzoico (mezcla diastereomérica)



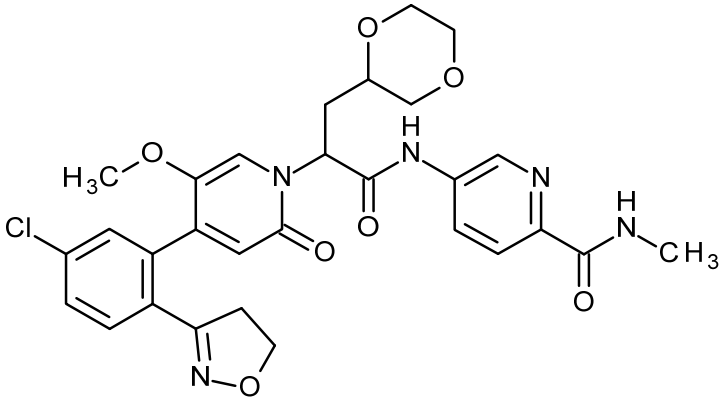
Una solución de 55,0 mg (92,3 µmol) de 4-({2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2R)-1,4-dioxan-2-il]propanoil}amino)benzoato de metilo (racemato) en 4 ml de THF/agua (mezcla 3:1) se agitó en presencia de 7,7 mg (185 µmol) de hidróxido de litio monohidrato a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego la mezcla se ajustó hasta pH 7 usando solución de ácido clorhídrico acuoso (1N) y el THF se retiró a presión reducida. El residuo acuoso se diluyó con acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1% de resistencia). Rendimiento: 37 mg (69% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,51/1,54 min; MS (ESIpos): m/z = 582/582 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,76 (br s, 1H), 10,75-10,60 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,34 y 7,30 (2xs, 1H), 6,39 y 6,34 (2xs, 1H), 5,82-5,66 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 3,78-3,39 (m, 10H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,33-2,05 (m, 2H).

**Ejemplo 34**

5-{[2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoil]amino}-N-metilpiridina-2-carboxamida (mezcla diastereomérica)



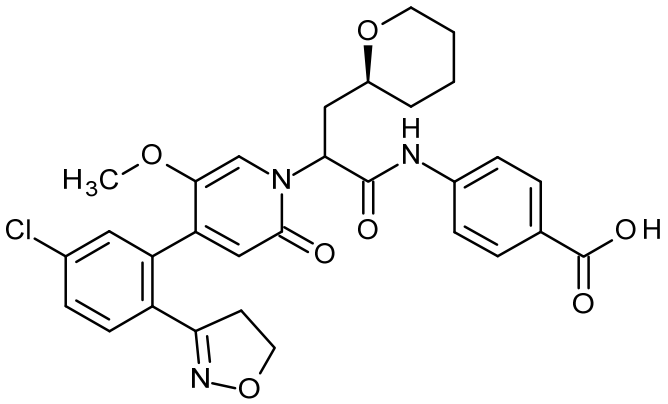
50 mg (pureza de 85%, 0,092 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoico (mezcla diastereomérica) y 21 mg (0,138 mmol, 1,5 eq.) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 46 mg (85% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,46/1,49 min; MS (ESIpos): m/z = 596/596 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,90-10,72 (m, 1H), 8,88-8,84 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,24-8,18 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,39-6,36 (m, 1H), 5,83-5,61 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,79-3,40 (m, 10H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H).

**Ejemplo 35**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil)amino]benzoico (mezcla diastereomérica)



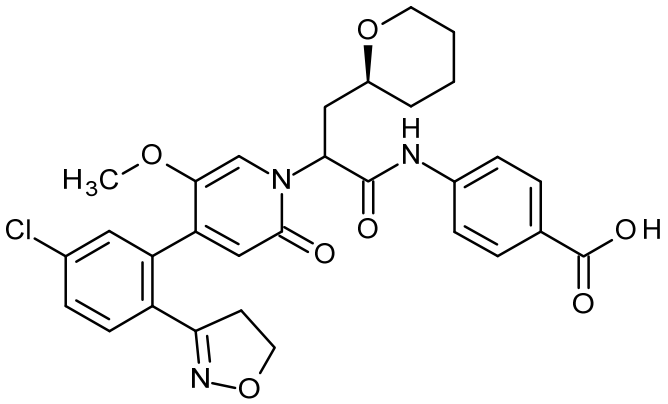
120 mg (260 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla diastereomérica) y 37,5 mg (273 µmol) de ácido 4-aminobenzoico en 1,4 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 79 mg (52% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 580 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,74 (br s, 1H), 10,74-10,51 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 2H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,34 y 7,29 (2xs, 1H), 6,36 y 6,34 (2xs, 1H), 5,83-5,60 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 3H), 3,27-3,02 (m, 4H), 2,37-2,09 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 3H), 1,32-1,18 (m, 1H).

**Ejemplo 36**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil)amino]benzoico (diastereómero 1)



Separación de diastereómeros de 97 mg de ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil)amino]benzoico (mezcla diastereomérica) dio 23 mg de diastereómero 2 (HPLC quiral: $R_t$ = 6,3 min) y 35 mg del compuesto del título Ejemplo 36 (diastereómero 1): HPLC quiral: $R_t$ = 2,5 min. Este producto se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo con 0,1% de resistencia). 15 mg, 100% ee.

Método de separación: columna: Chiralpak AS-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono al 70%/etanol al 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

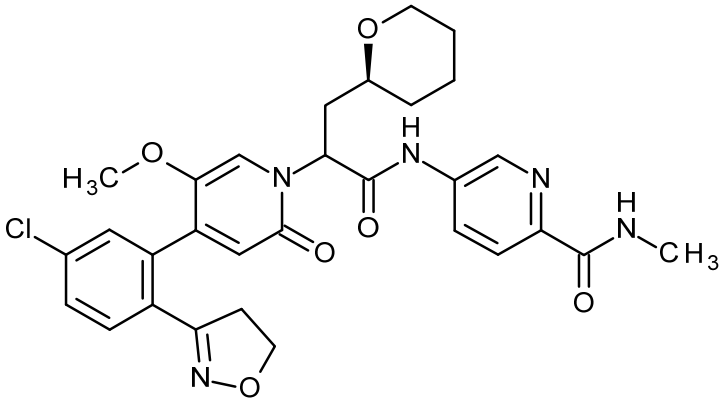
Análisis: columna: Daicel AS SFC 3µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% de dióxido de carbono, 30% de etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 2]: $R_t$ = 2.95 min; MS (ESIpos): m/z = 580 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,79 (t, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 3H), 1,32-1,21 (m, 1H).

**Ejemplo 37**

5-[(2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil)amino]-N-metilpiridina-2-carboxamida (mezcla diastereomérica)



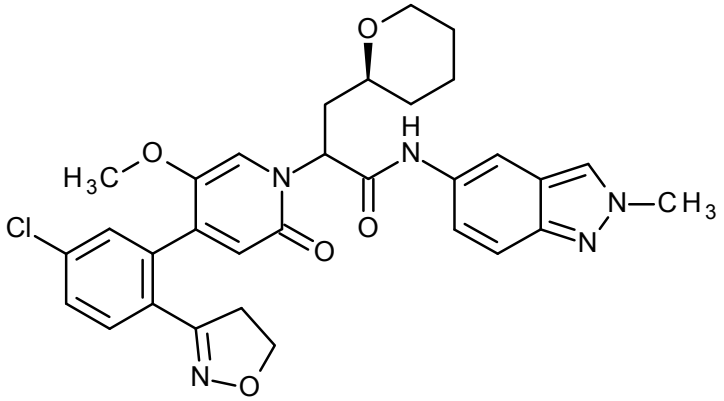
40 mg (0,087 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla diastereomérica) y 20 mg (0,130 mmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 0,77 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 38 mg (74% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 594 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,90-10,55 (m, 1H), 8,89-8,85 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,33 y 7,28 (2xs, 1H), 6,37 y 6,35 (2xs, 1H), 5,82-5,55 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,28-3,00 (m, 4H), 2,80 (d, 3H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,68-1,49 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 3H), 1,32-1,19 (m, 1H).

**Ejemplo 38**

2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanamida (mezcla diastereomérica)



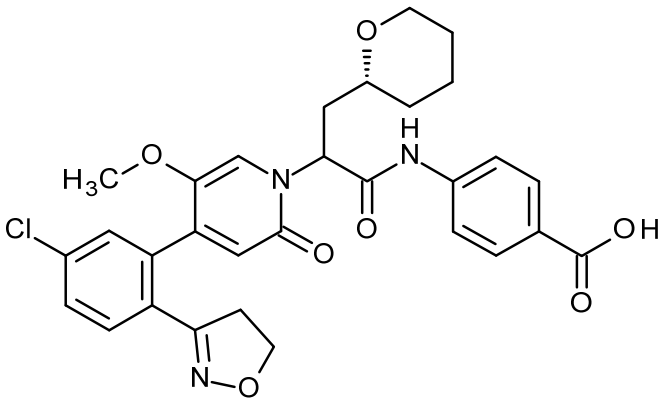
40 mg (0,087 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla diastereomérica) y 19,5 mg (0,130 mmol) de 2-metil-2H-indazole-5-amina en 0,77 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 36 mg (70% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 590 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,36 y 10,26 (2xs, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,67-7,51 (m, 3H), 7,45-7,30 (m, 3H), 6,37-6,33 (m, 1H), 5,86-5,63 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 4,13 y 4,12 (2xs, 3H), 3,95-3,78 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,30-3,03 (m, 4H), 2,34-2,03 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,32-1,17 (m, 1H).

**Ejemplo 39**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil)amino]benzoico (mezcla diastereomérica)



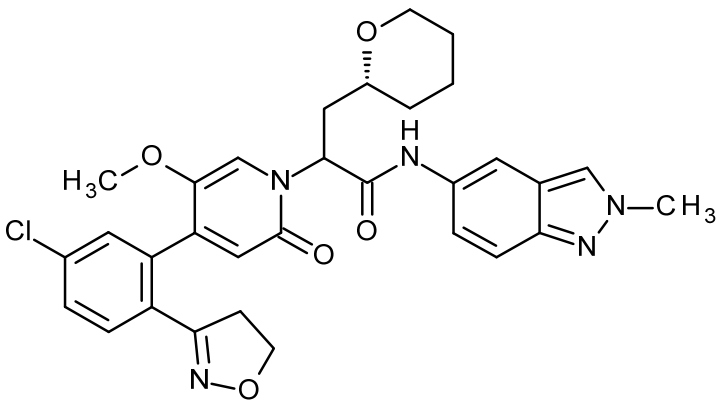
Una solución de 96,0 mg (162 µmol) de 4-({2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil}-amino)benzoato de metilo (mezcla diastereomérica) en 2,9 ml de THF/agua (mezcla 3:1) se agitó en presencia de 970 µl (0,50 M, 480 µmol) de una solución de hidróxido de litio monohidrato a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego la mezcla se ajustó hasta pH 7 usando solución de ácido clorhídrico acuoso (1N) y el THF se retiró a presión reducida. El residuo acuoso se diluyó con acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1% de resistencia). Rendimiento: 73 mg (78% de teoría)

LC/MS [Método 2]: $R_t$ = 2.95 min; MS (ESIpos): m/z = 580 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,73 (br s, 1H), 10,74-10,50 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,34 y 7,29 (2xs, 1H), 6,36 y 6,34 (2xs, 1H), 5,83-5,58 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,28-3,03 (m, 4H), 2,37-2,08 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,67-1,49 (m, 1H), 1,47-1,36 (m, 3H), 1,35-1,19 (m, 1H).

**Ejemplo 40**

2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanamida (mezcla diastereomérica)



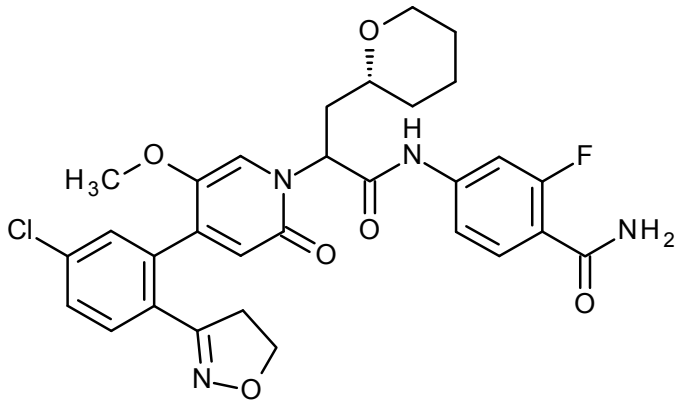
50 mg (0,108 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla diastereomérica) y 24 mg (0,163 mmol) de 2-metil-2H-indazole-5-amina en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 40 mg (62% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 590 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,36 y 10,25 (2xs, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,67-7,51 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 6,36 y 6,34 (2xs, 1H), 5,86-5,64 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 4,13 (2xs, 3H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,28-3,03 (m, 4H), 2,34-2,06 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,32-1,18 (m, 1H).

**Ejemplo 41**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil)amino]-2-fluorobenzamida (mezcla diastereomérica)



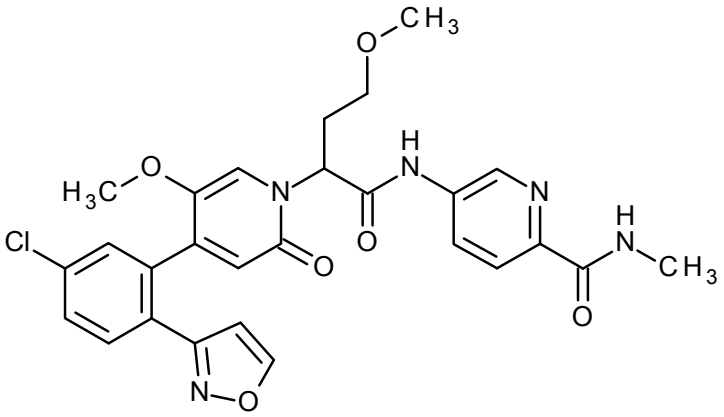
50 mg (0,108 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla diastereomérica) y 26 mg (0,163 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 37 mg (58% de teoría)

LC/MS [Método 2]: $R_t$ = 2.83 min; MS (ESIpos): m/z = 597 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,82-10,51 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,33 y 7,27 (2xs, 1H), 6,36 y 6,34 (2xs, 1H), 5,79-5,53 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,57 (2xs, 3H), 3,27-3,01 (m, 4H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 3H), 1,32-1,18 (m, 1H).

**Ejemplo 42**

5-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-N-metilpiridin-2-carboxamida (racemato)



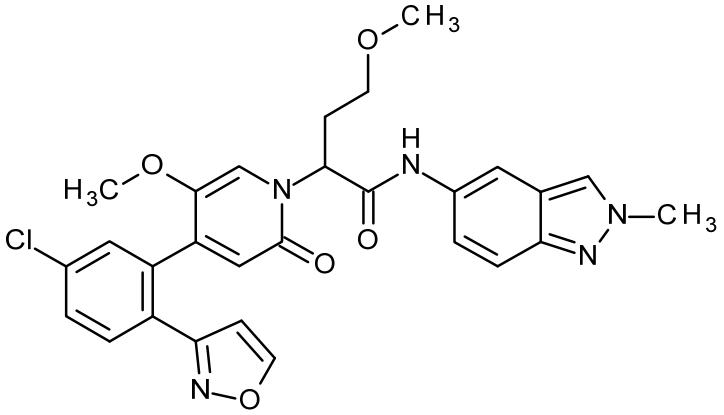
35 mg (0,084 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 19 mg (0,125 mmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 0,74 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 35 mg (76% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 552 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,80 (br s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,70 (br s, 1H), 3,40-3,33 (m, 4H), 3,26-3,20 (m, 4H), 2,80 (d, 3H), 2,47-2,33 (m, 2H).

**Ejemplo 43**

2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



35 mg (0,084 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 19 mg (0,125 mmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 0,74 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 31 mg (68% de teoría)

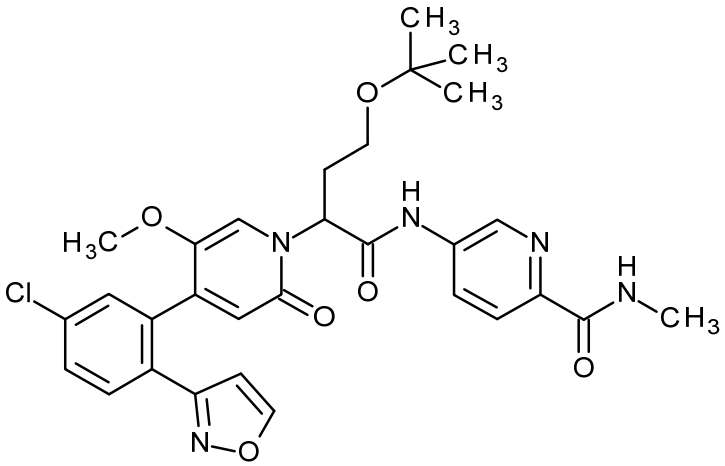
LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 548 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,33 (br s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,76 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,28-3,20 (m, 4H), 2,42-2,28 (m,

2H).

**Ejemplo 44**

5-[(4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



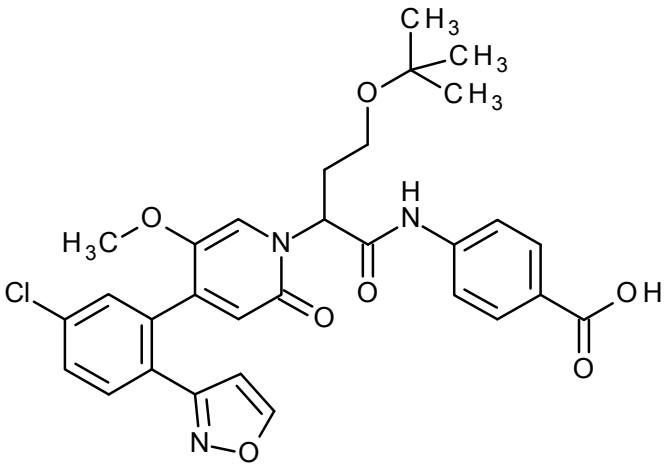
25 mg (0,054 mmol) de ácido 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 12,5 mg (0,081 mmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 31 mg (96% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.83 min; MS (ESIpos): m/z = 594 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,81 (br s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 3,42-3,34 (m, 4H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,80 (d, 3H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

**Ejemplo 45**

Ácido 4-[(4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]benzoico (racemato)



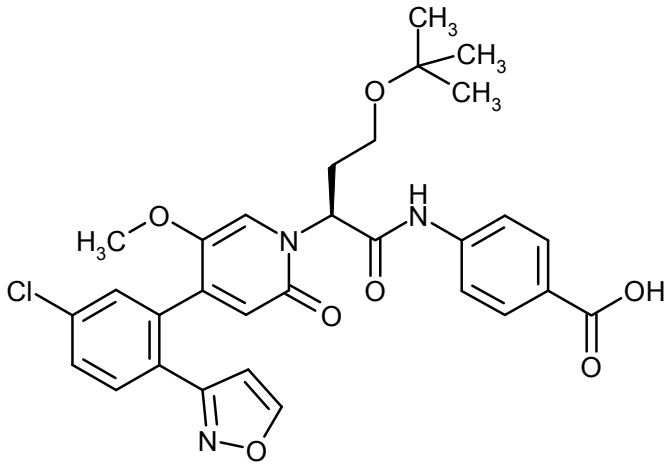
Una solución de 107 mg (180 µmol) de 4-{[4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil]amino}benzoato de metilo (racemato) en 3,2 ml de THF/agua (mezcla 3:1) se agitó en presencia de 1,1 ml (0,50 M, 540 µmol) de una solución de hidróxido de litio monohidrato a temperatura ambiente durante 20 horas y a 40 °C durante 3 horas. Luego la mezcla se ajustó hasta pH 7 usando solución de ácido clorhídrico acuoso (1N) y el THF se retiró a presión reducida. El residuo acuoso se diluyó con acetonitrilo y se purificó por RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1% de resistencia). Rendimiento: 82 mg (76% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 580 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,73 (br s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,79-7,72 (m, 3H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,79-5,69 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 4H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,47-2,27 (m, 2H), 1,08-0,97 (m, 9H).

**Ejemplo 46**

Ácido 4-{[(2S)-4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil]amino}benzoico (enantiómero 2)



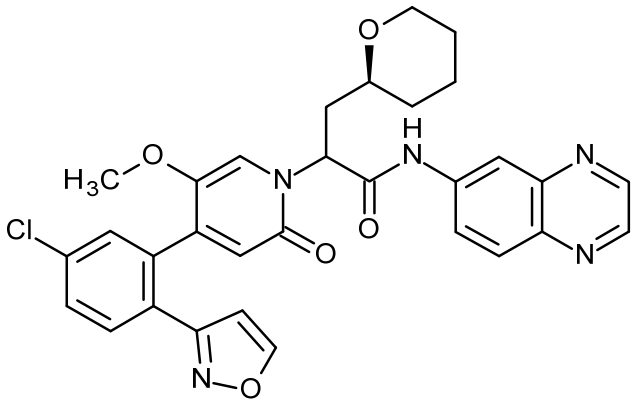
La separación de enantiómeros de 91 mg de ácido 4-[(4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]benzoico (racemato) dio 36 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 5,6 min) y 30 mg del compuesto del título Ejemplo 46 (enantiómero2): HPLC quiral: $R_t$ = 19,3 min; 100% de ee, pureza del 96%.

Método de separación: columna: Chiralpak AD-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono al 80%/etanol al 20%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 1000 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD-H SFC 3µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 60% de dióxido de carbono, 40% de etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Ejemplo 47**

N-(quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanamida (mezcla diastereomérica)



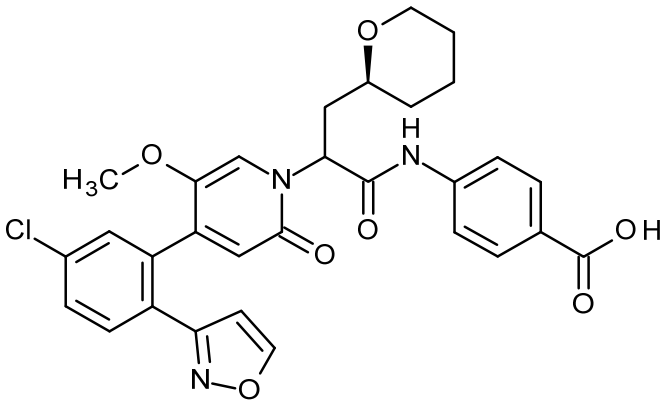
40 mg (0,087 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla diastereomérica) y 19 mg (0,131 mmol) de quinoxaline-6-amina en 0,77 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 35 mg (68% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,01/1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 586/586 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,91 y 10,81 (2xs, 1H), 8,94-8,87 (m, 2H), 8,85-8,82 (m, 1H), 8,56-8,51 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,34 y 7,29 (2xs, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 6,40-6,38 (m, 1H),5,92-5,63 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,28-3,03 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 3H), 1,32-1,22 (m, 1H).

**Ejemplo 48**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil)amino]benzoico (mezcla diastereomérica)



110 mg (240 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla diastereomérica) y 34,5 mg (252 µmol) de ácido 4-aminobenzoico en 1,33 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 104 mg (75% de teoría)

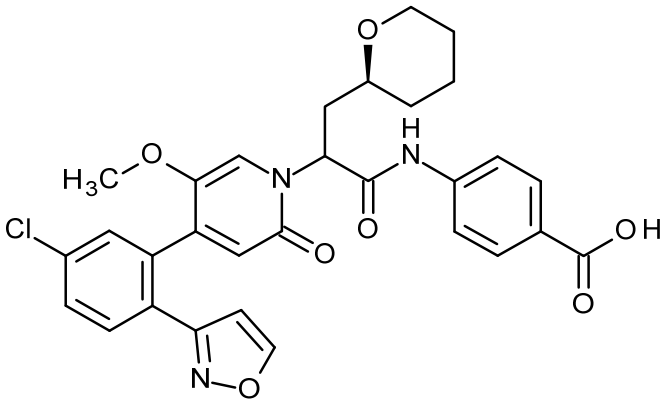
LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 578 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,74 (br s, 1H), 10,69 y 10,59 (2x s, 1H), 8,94-8,89 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,78-7,72 (m, 3H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H),

7,29 y 7,24 (2xs, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 5,83-5,59 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23-3,00 (m, 2H), 2,37-2,09 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 3H), 1,33-1,18 (m, 1H).

**Ejemplo 49**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil)amino]benzoico (diastereómero 1)



Separación de diastereómeros de 100 mg de ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil)amino]benzoico (mezcla diastereomérica) dio 47 mg de diastereómero 2 (HPLC quiral: $R_t$ = 9,0 min) y 30 mg del compuesto del título Ejemplo 49 (diastereómero 1): HPLC quiral: $R_t$ = 3,6 min; 100% de ee.

Método de separación: columna: Chiralpak AS-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono al 80%/etanol al 20%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 90 bar; detección UV: 210 nm.

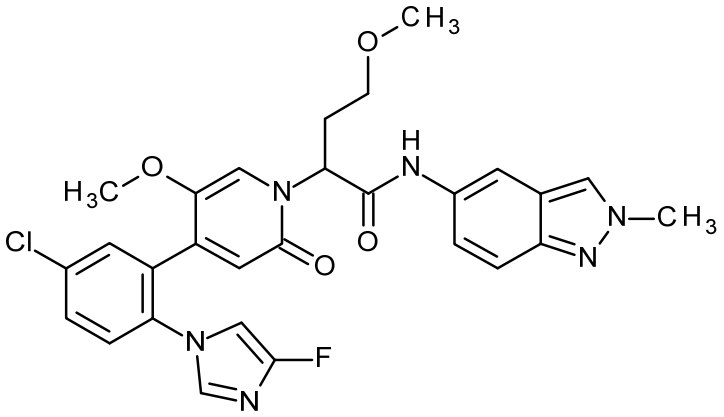
Análisis: columna: Daicel AS-H SFC 3µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 80% de dióxido de carbono, 20% de etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 578 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,32-1,19 (m, 1H).

**Ejemplo 50**

2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



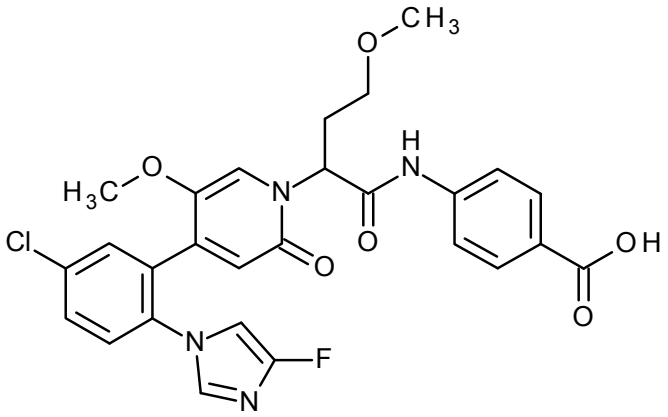
41,0 mg (94,1 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 20,8 mg (141 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 44 mg (82% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 565 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,29 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,78-5,63 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,22-3,11 (m, 4H), 2,39-2,27 (m, 2H). Un protón bajo la señal de agua.

**Ejemplo 51**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)



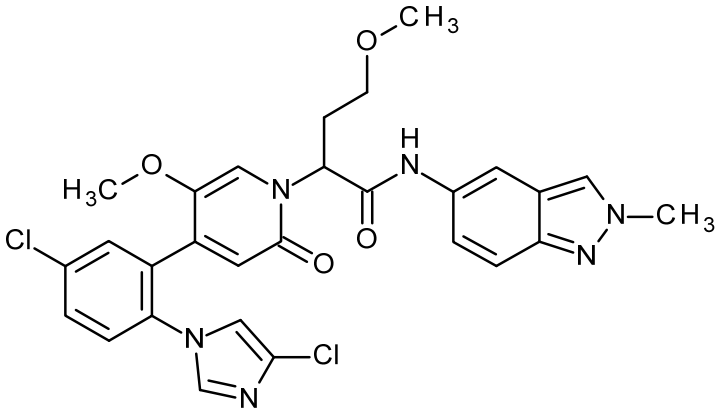
41,0 mg (94,1 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 13,5 mg (99 µmol) de ácido 4-aminobenzoico en 0,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 39 mg (76% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,63 (br s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,76-5,61 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,21-3,08 (m, 4H), 2,40-2,29 (m, 2H).

**Ejemplo 52**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



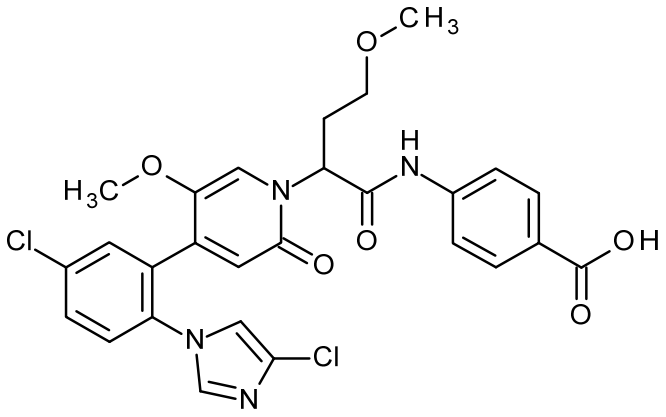
40,0 mg (pureza de 92%, 75,3 µmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 16,6 mg (113 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 37 mg (pureza 92%, 78% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.56 min; MS (ESIpos): m/z = 581 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,29 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H).

**Ejemplo 53**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)



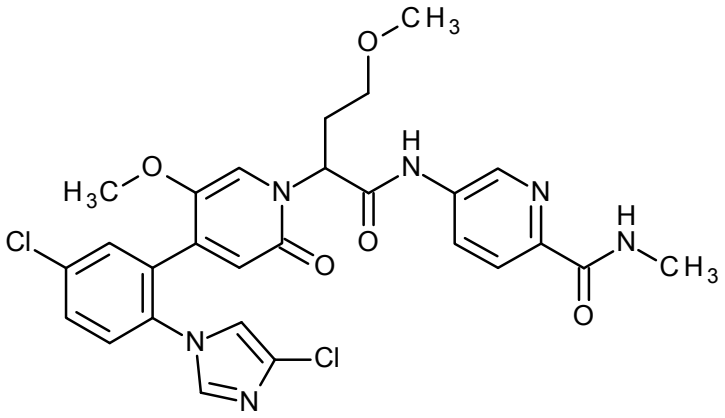
41,0 mg (pureza de 92%, 75 µmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 10,8 mg (79 µmol) de ácido 4-aminobenzoico en 0,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 28 mg (pureza 90%, 58% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.52 min; MS (ESIpos): m/z = 585 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,62 (br s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,74-7,67 (m, 3H), 7,64 (dd, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,68 (br s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,39-2,29 (m, 2H).

**Ejemplo 54**

5-[(2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



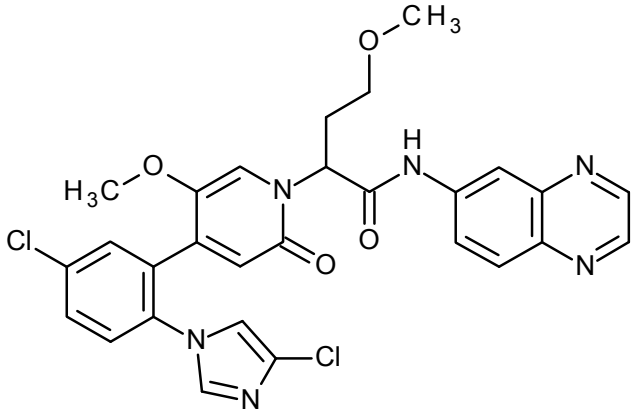
40,0 mg (pureza de 92%, 75,3 µmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 17,4 mg (113 µmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 41 mg (pureza 90%, 83% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.52 min; MS (ESIpos): m/z = 585 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,76 (br s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,66 (br s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,11 (dt, 1H), 2,80 (d, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H).

**Ejemplo 55**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanamida (racemato)



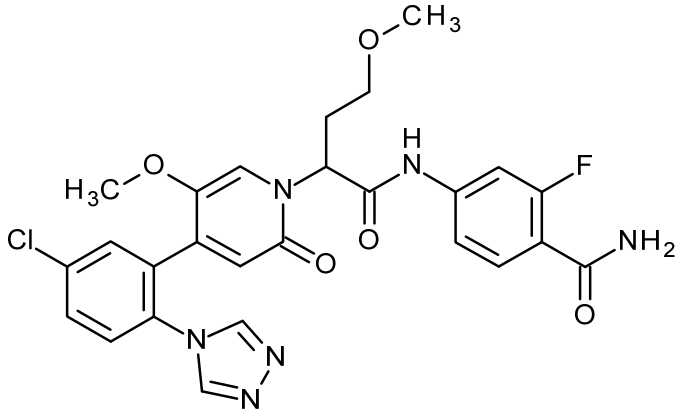
40,0 mg (pureza de 92%, 75,3 µmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 16,4 mg (113 µmol) de quinoxalin-6-amina en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 41 mg (pureza 93%, 87% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.60 min; MS (ESIpos): m/z = 579 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,85 (br s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 2H).

**Ejemplo 56**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



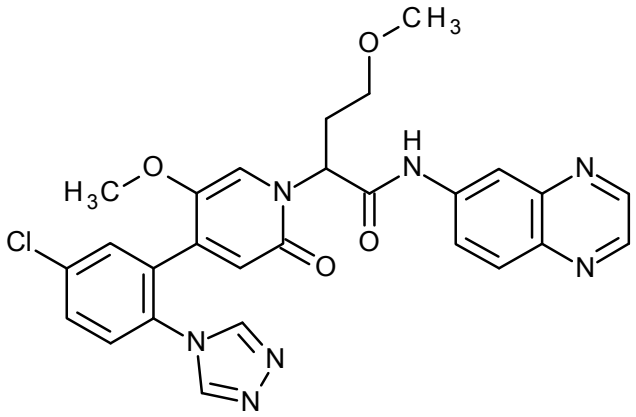
63,0 mg (pureza de 70%, 97 µmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 23,1 mg (145 µmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 0,8 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 22 mg (41% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.73 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,69 (br s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,71-7,60 (m, 4H), 7,52 (br d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H).

**Ejemplo 57**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanamida (racemato)



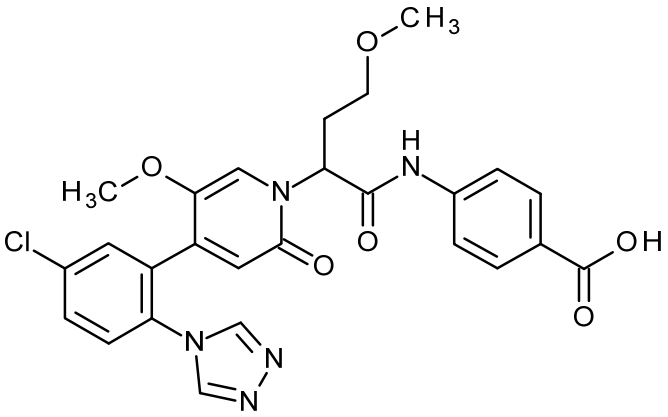
63,0 mg (pureza de 70%, 97 µmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 21,1 mg (145 µmol) de quinoxaline-6-amina en 0,8 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 39 mg (74% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 546 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,85 (br s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 3,41-3,33 (m, 4H), 3,23-3,13 (m, 4H), 2,46-2,31 (m, 2H).

**Ejemplo 58**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)



63,0 mg (pureza de 70%, 97 µmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 13,9 mg (102 µmol) de ácido 4-aminobenzoico en 0,54 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 32 mg (61% de teoría)

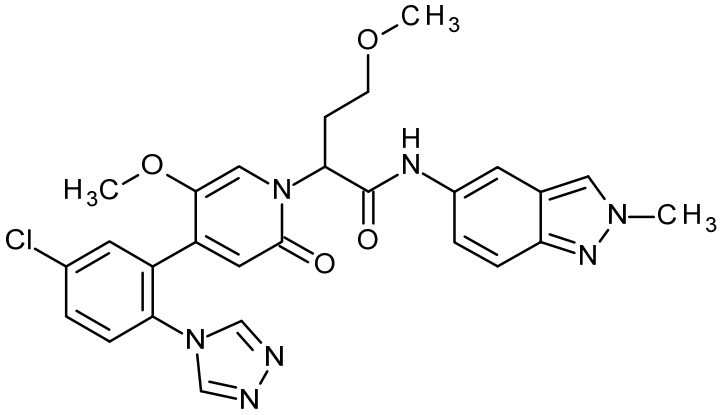
LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 538 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,74 (br s, 1H), 10,63 (br s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,75-7,70 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,67 (br s, 1H), 3,35 (m, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,39-2,26 (m,

2H).

**Ejemplo 59**

2-{4-[5-cloro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



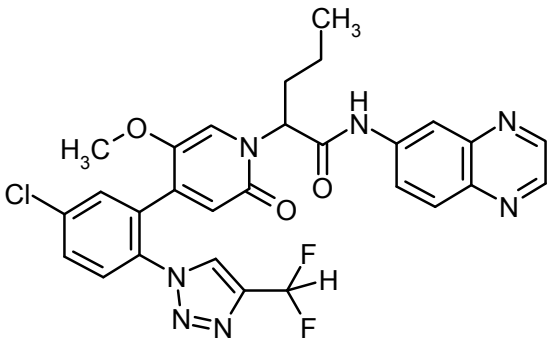
63,0 mg (pureza de 70%, 97 µmol) de clorhidrato de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 21,8 mg (145 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 0,8 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 37 mg (70% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0.75 min; MS (ESIpos): m/z = 548 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,29 (br s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H).

**Ejemplo 60**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanamida (racemato)



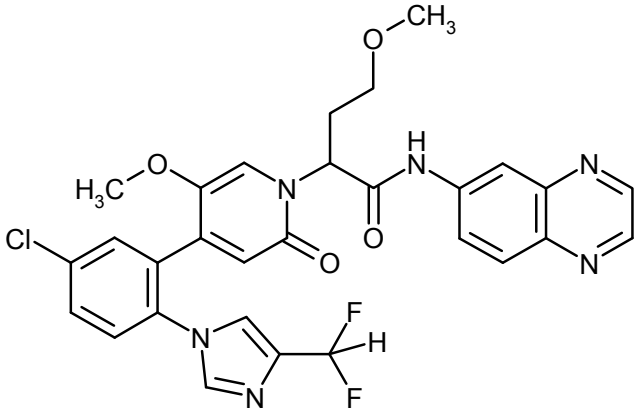
116 mg (pureza de 81%, 207 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoico (racemato) y 45,0 mg (310 µmol) de quinoxaline-6-amina en 2 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 100 mg (84% de teoría)

LC-MS [Método 10]: $R_t$ = 1,78 min; MS (ESIpos): m/z = 580 [M+H]+

1H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): $\delta$ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,37-7,07 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,72 (br dd, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

**Ejemplo 61**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanamida (racemato)



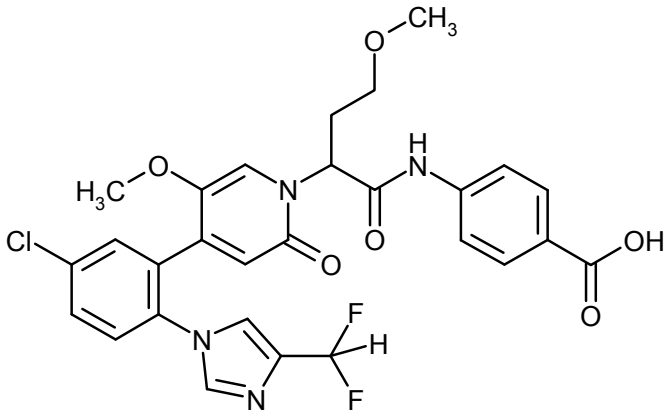
35,0 mg (pureza de 90%, 62,5 µmol) de clorhidrato de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 13,6 mg (93,7 µmol) de quinoxaline-6-amina en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 30 mg (80% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.55 min; MS (ESIpos): m/z = 595 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,84 (br s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 3,38-3,32 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 2H).

**Ejemplo 62**

Ácido 4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)benzoico (racemato)



35,0 mg (pureza de 90%, 62,5 µmol) de clorhidrato de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico

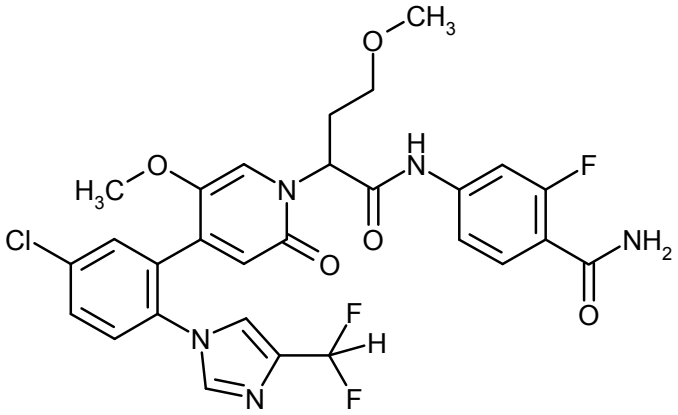
(racemato) y 9,0 mg (65,6 µmol) de ácido 4-aminobenzoico en 0,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 26 mg (70% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.52 min; MS (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,74 (br s, 1H), 10,62 (br s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 3H), 7,66-7,58 (m, 2H), 7,53 (br s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,67 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H). 1H bajo señal de agua.

**Ejemplo 63**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



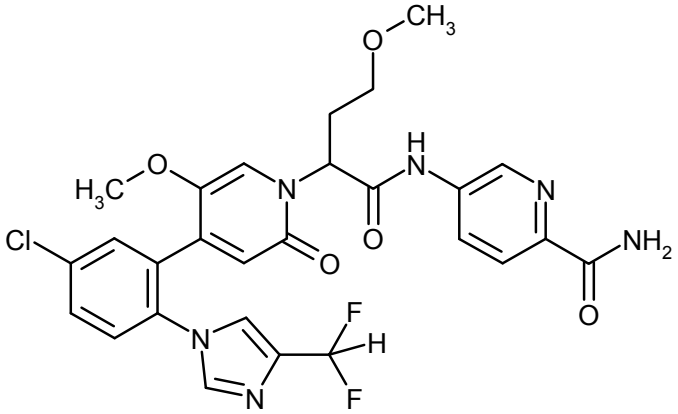
35,0 mg (pureza de 90%, 62,5 µmol) de clorhidrato de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 14,9 mg (93,7 µmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 30 mg (76% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.46 min; MS (ESIpos): m/z = 604 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,69 (br s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 4H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,63 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H).

**Ejemplo 64**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)piridina-2-carboxamida (racemato)



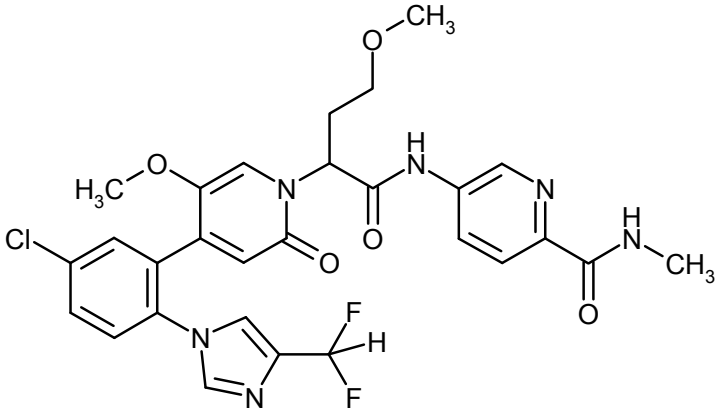
35,0 mg (pureza de 90%, 62,5 µmol) de clorhidrato de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 13,5 mg (93,7 µmol) de 5-aminopiridina-2-carboxamida en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 31 mg (81% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1.39 min; MS (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,77 (br s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 2H).

**Ejemplo 65**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato



35,0 mg (pureza de 90%, 62,5 µmol) de clorhidrato de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 14,5 mg (93,7 µmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 31 mg (81% de teoría)

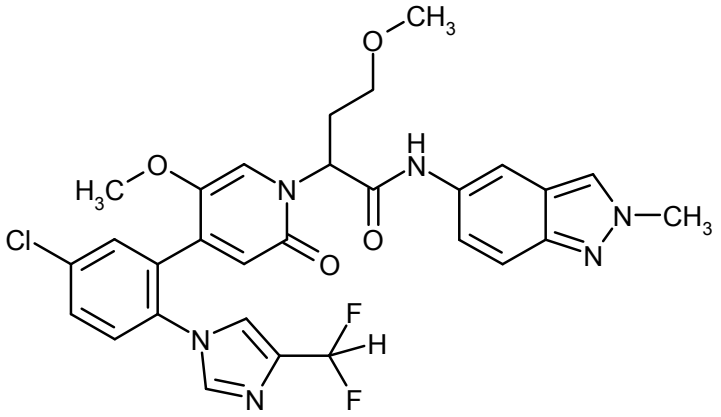
LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,47 min; MS (ESIpos): m/z = 601 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,75 (br s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,55-7,50 (m,

1H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,80 (d, 3H), 2,42-2,29 (m, 2H). 1H bajo señal de agua.

**Ejemplo 66**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



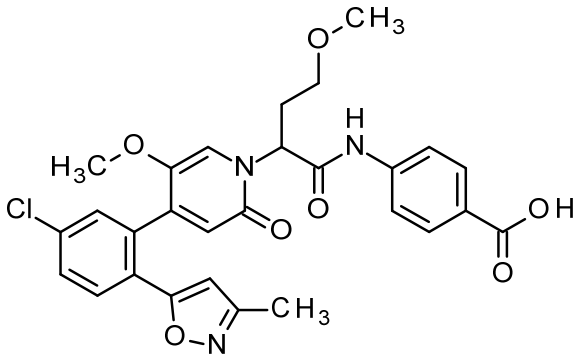
35,0 mg (pureza 90%, 62,5 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico clorhidrato (racemato) y 13,8 mg (93,7 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 36 mg (97% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,50 min; MS (ESIpos): m/z = 597 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,28 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H).

**Ejemplo 67**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)



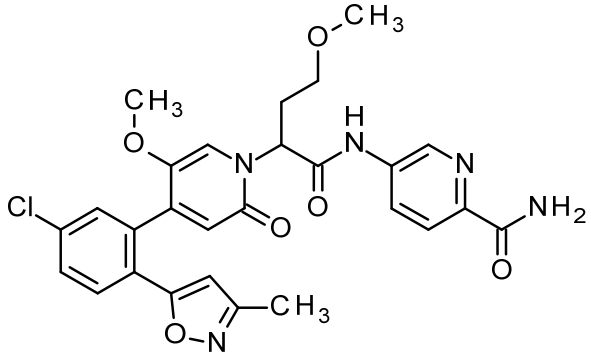
60 mg (0,11 mmol) de 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoato de metilo (racemato) se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 2. Rendimiento: 20 mg (33% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 552 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,82 (brs, 1H), 10,66 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,82-5,71 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

**Ejemplo 68**

5-[(2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]piridina-2-carboxamida (racemato)



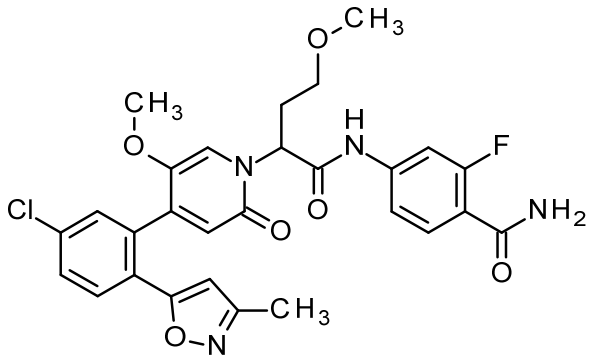
20 mg (0,046 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 10 mg (0,069 mmol, 1,5 eq.) de5-aminopiridina-2-carboxamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 25 mg (95% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,13 min; MS (ESIneg): m/z = 550 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,89-8,85 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,84-5,68 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,24 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

**Ejemplo 69**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



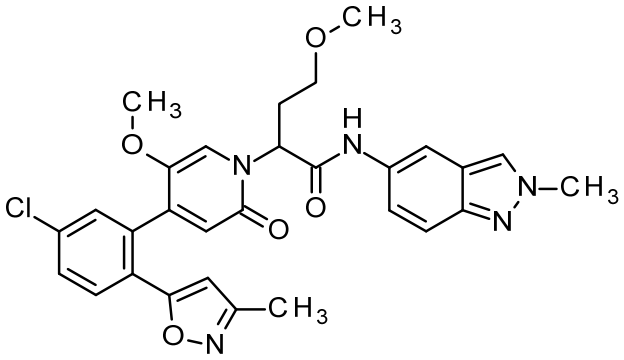
20 mg (0,046 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 11 mg (0,069 mmol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluorobenzamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 25 mg (95% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,17 min; MS (ESIneg): m/z = 567 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,74 (brs, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,73-7,63 (m, 3H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 4H), 3,29-3,25 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,23 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

**Ejemplo 70**

2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



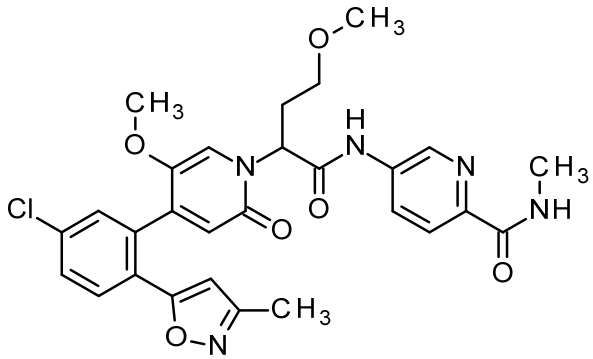
20 mg (0,046 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 10 mg (0,069 mmol, 1,5 eq.) de 2-metil-2H-indazol-5-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 24 mg (92% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,20 min; MS (ESIneg): m/z = 560 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,33 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,84-5,74 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

**Ejemplo 71**

5-[(2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



20 mg (46 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 11 mg (69 µmol, 1,5 eq.) de 5-amino-

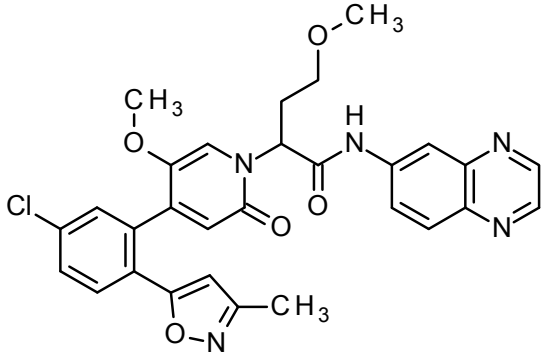
N-metilpiridina-2-carboxamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 26 mg (99% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,63 min; MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,81 (brs, 1H), 8,91-8,87 (m, 1H), 8,69-8,62 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,83-5,67 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 4H), 3,29-3,25 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,24 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

**Ejemplo 72**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanamida (racemato)



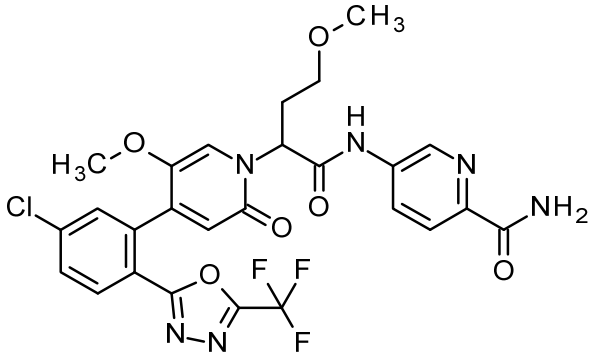
20 mg (46 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 10 mg (69 µmol, 1,5 eq.) de quinoxalina-6-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 25 mg (93% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 560 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,90 (brs, 1H), 8,91-8,88 (m, 1H), 8,85-8,83 (m, 1H), 8,57-8,53 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,89-5,76 (m, 1H), 3,48-3,49 (m, 4H, parcialmente escondido), 3,25 (s, 3H), 2,49-2,42 (m, 2H, parcialmente escondido), 2,19 (s, 3H).

**Ejemplo 73**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)piridina-2-carboxamida (racemato)

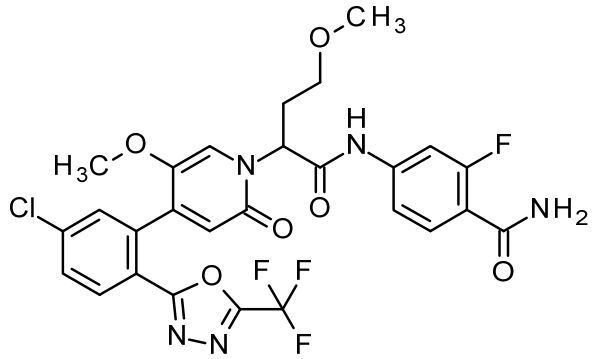


35 mg (0,072 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 15 mg (0,11 mmol, 1,5 eq.) de 5-aminopiridina-2-carboxamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 35 mg (80% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,69 min; MS (ESIpos): m/z = 607 $(M+H)^+$,

**Ejemplo 74**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



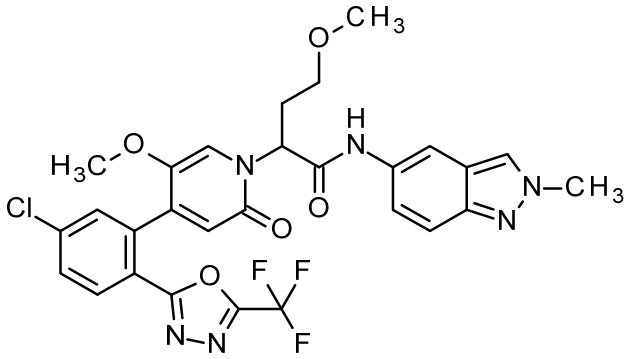
35 mg (0,072 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 17 mg (0,11 mmol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluorobenzamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 18 mg (45% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,76 min; MS (ESIpos): m/z = 624 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,90-10,63 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,86-5,55 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,35 (s, 3H, parcialmente escondido), 3,29-3,23 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,22 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H).

**Ejemplo 75**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



35 mg (0,072 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-

metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 16 mg (0,11 mmol, 1,5 eq.) de 2-metil-2H-indazol-5-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 42 mg (95% de teoría)

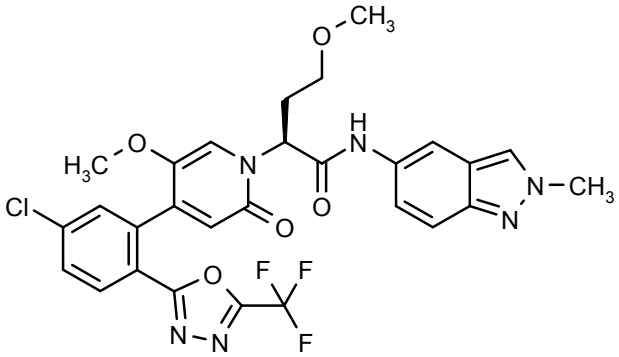
LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,79 min; MS (ESIpos): m/z = 617 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,45-10,28 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,92-5,69 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,30-3,25 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,23 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H),

(s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,22-2,03 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

**Ejemplo 76**

(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (enantiómero 2)



La separación de enantiómeros de 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (35,0 mg, 72 µmol) (racemato) proporcionó 12,3 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 2,5 min) y 12,4 mg del compuesto del título del Ejemplo 76 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 3,2 min; 95% ee.

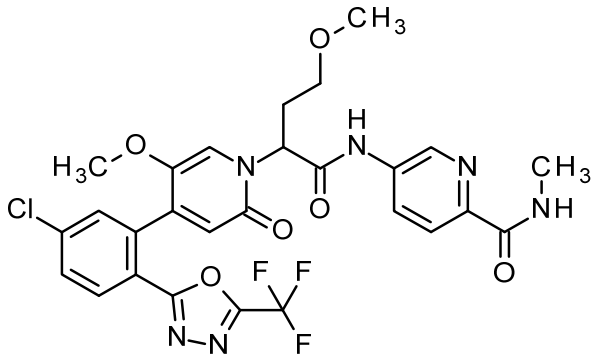
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IA SFC, 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak IA SFC 3µm 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS (Método 8): $R_t$ = 1,28 min; MS (ESIneg): m/z = 615 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 77**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



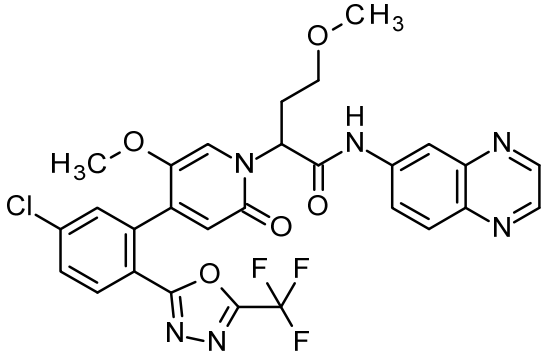
35 mg (72 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 16 mg (0,11 mmol, 1,5 eq.) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 39 mg (82% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,76 min; MS (ESIpos): m/z = 621 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,99-10,72 (m, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,69-8,64 (m, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,90-5,60 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,23 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,46-2,39 (m, 2H).

**Ejemplo 78**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanamida (racemato)



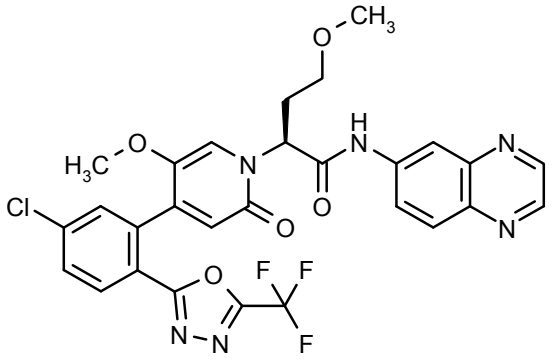
35 mg (72 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 16 mg (0,11 mmol, 1,5 eq.) de quinoxalina-6-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 42 mg (95% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,85 min; MS (ESIpos): m/z = 615 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 11,04-10,80 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,57-8,53 (m, 1H), 8,13-8,05 (m, 2H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,59 (1H), 5,95-5,71 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,38 (s, 3H, parcialmente escondido), 3,24 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 2H, parcialmente escondido).

**Ejemplo 79**

N-(Quinoxalin-6-il)-(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanamida (enantiómero 2)



La separación de enantiómeros de N-(quinoxalin-6-il)-2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanamida (35,0 mg, 72 µmol) (racemato) proporcionó 10,2 mg del enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 3,7 min) y 8,9 mg del compuesto del título del Ejemplo 79 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 4,9 min; 99% ee.

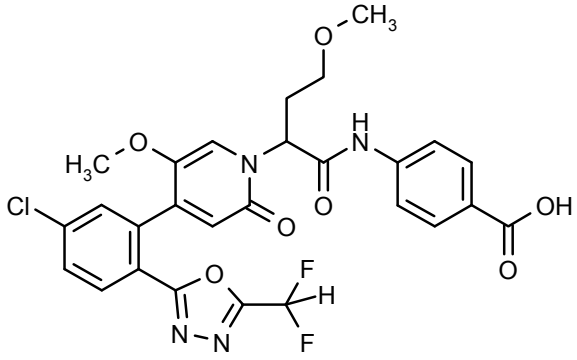
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak OJ-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 90%/metanol 10%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak OJ-H SFC 3µm 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 90% dióxido de carbono, 10% metanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS (Método 10): $R_t$ = 1,86 min; MS (ESIpos): m/z = 615 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 80**

Ácido 4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)benzoico (racemato)



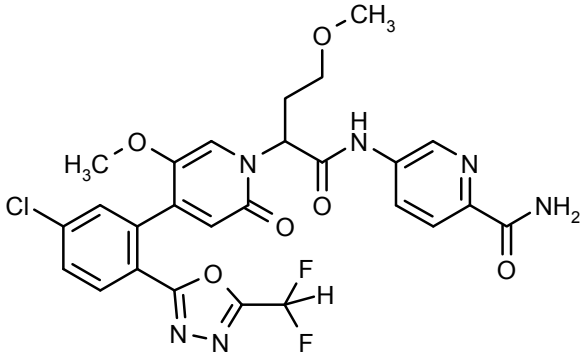
7 mg (0,011 mmol) de 4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)benzoato de terc-butilo se disolvieron en 0,3 ml de diclorometano, y se agregaron 42 µl (0,54 mmol, 50,0 eq.) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se trató en un baño ultrasónico durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (250 mm x 20 mm, fase inversa, 38 min, 10-100% acetonitrilo/agua acidificada con 0,1% ácido fórmico, 25 ml/min). Rendimiento: 5 mg (76% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,67 min; MS (ESIpos): m/z = 589 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,82 (brs, 1H), 10,74 (brs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,80-7,69 (m, 4H), 7,48 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,91-5,72 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,34 (s, 3H, parcialmente escondido), 3,23 (s, 3H), 2,41-2,34 (m, 2H).

**Ejemplo 81**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)piridina-2-carboxamida (racemato)



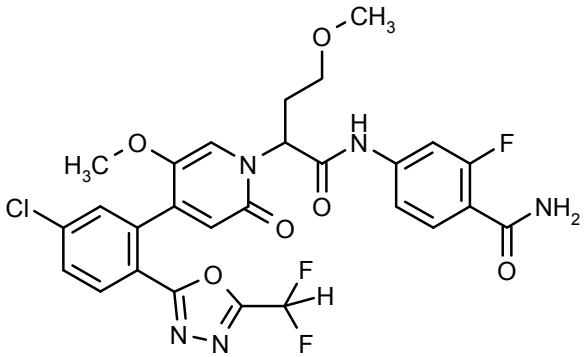
12 mg (0,026 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 5 mg (0,038 mmol, 1,5 eq.) de 5-aminopiridina-2-carboxamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 10 mg (66% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,52 min; MS (ESIpos): m/z = 589 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,93 (brs, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,90-5,61 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,34 (s, 3H, parcialmente escondido), 3,23 (s, 3H), 2,45-2,36 (m, 2H, parcialmente escondido).

**Ejemplo 82**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



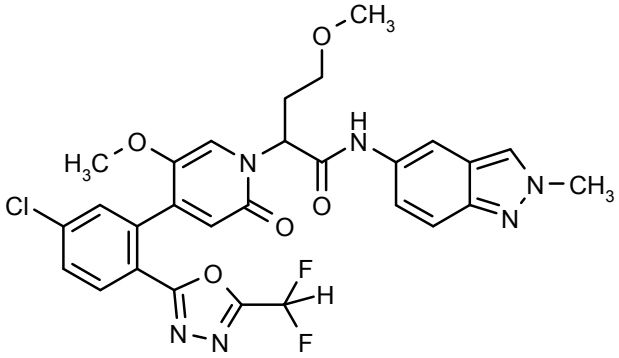
12 mg (0,026 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 6 mg (0,038 mmol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluorobenzamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 10 mg (62% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,61 min; MS (ESIpos): m/z = 606 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, parcialmente escondido), 7,43 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,89-5,62 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,34 (s, 3H, parcialmente escondido), 3,23 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 2H).

**Ejemplo 83**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



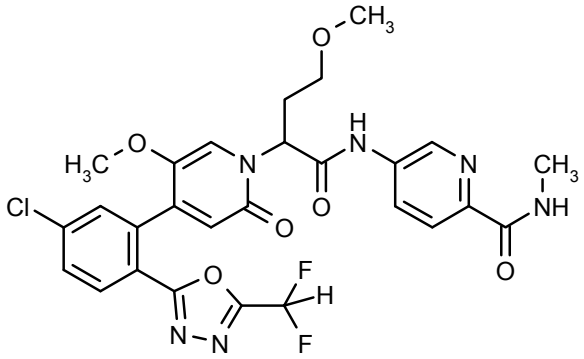
12 mg (0,026 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 6 mg (0,038 mmol, 1,5 eq.) de 2-metil-2H-indazol-5-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 11 mg (72% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,65 min; MS (ESIpos): m/z = 599 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,36 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (t, 1H, parcialmente escondido), 7,35 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,90-5,68 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,34 (s, 3H, parcialmente escondido), 3,24 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H).

**Ejemplo 84**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



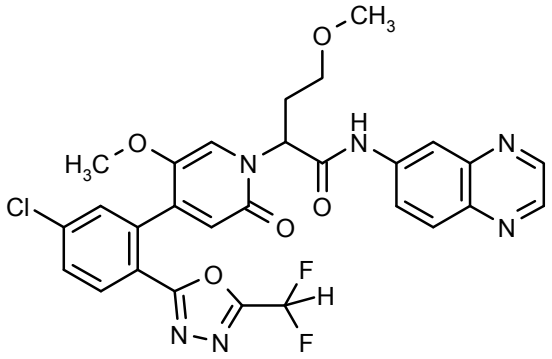
12 mg (26 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 6 mg (0,038 mmol, 1,5 eq.) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 14 mg (91% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,62 min; MS (ESIpos): m/z = 603 $(M+H)^+$,

PUREZA $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,69-8,62 (m, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,91-5,66 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H, parcialmente escondido), 3,34 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,45-2,36 (m, 2H).

**Ejemplo 85**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanamida (racemato)



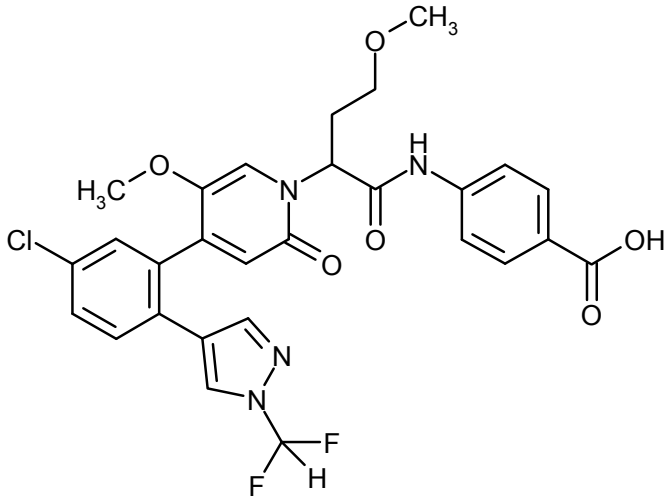
12 mg (26 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(diifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 6 mg (0,038 mmol, 1,5 eq.) de quinoxalina-6-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 14 mg (92% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,70 min; MS (ESIpos): m/z = 597 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,97 (brs, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,11-8,05 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,99-5,75 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 2H).

**Ejemplo 86**

Ácido 4-({2-[4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)benzoico (racemato)



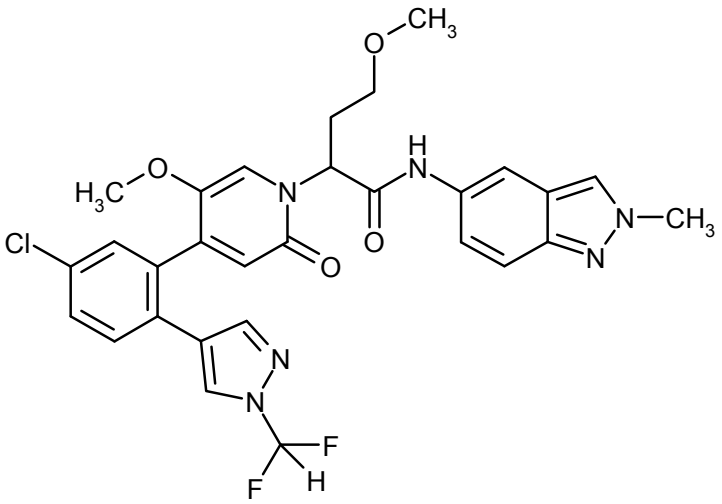
100 mg (0,214 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 32,2 mg (0,235 mmol) de ácido 4-aminobenzoico en 2,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 54 mg (42% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,72 (br, s,, 1H), 10,73 (br, s,, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,79 (br, s,, 1H), 3,38-3,27 (m, parcialmente escondido), 3,21 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 2H).

**Ejemplo 87**

2-[4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



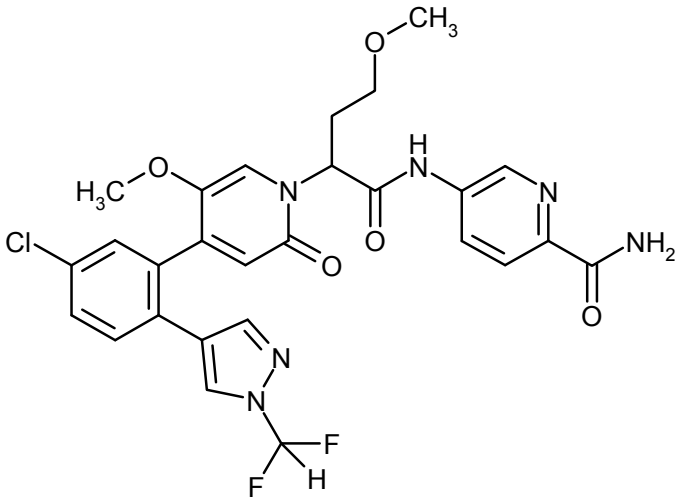
50,0 mg (0,107 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 26,5 mg (pureza 89%, 0,160 mmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 0,6 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 31 mg (48% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,71 min; MS (ESIpos): m/z = 597 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,35 (br, s,, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,89-7,73 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,80 (br, s,, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,45-3,31 (m, parcialmente escondido), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 2H).

**Ejemplo 88**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)piridina-2-carboxamida (racemato)



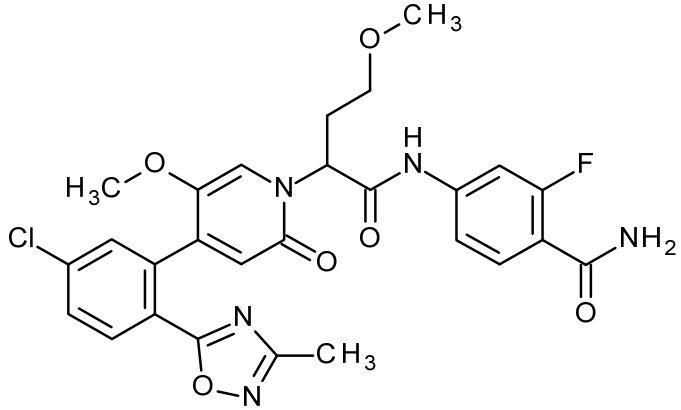
50,0 mg (0,107 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 22,7 mg (0,160 mmol) de 5-aminopiridina-2-carboxamida en 0,6 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 26 mg (40% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,62 min; MS (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,89 (br, s,, 1H), 8,88-8,84 (m, 1H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,93-7,72 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62-7,49 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,78 (br, s,, 1H), 3,41-3,23 (m, parcialmente escondido), 3,22 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 2H).

**Ejemplo 89**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



500 mg (115 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 26,6 mg (173 µmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 0,6 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 58 mg (87% de teoría)

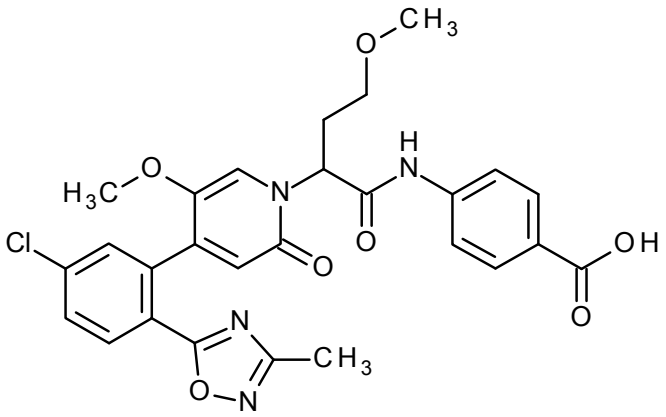
LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,61 min; MS (ESIpos): m/z = 570 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,87-10,70 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H),

7,72-7,63 (m, 3H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,78 (br, s,, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, parcialmente escondido), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

**Ejemplo 90**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)



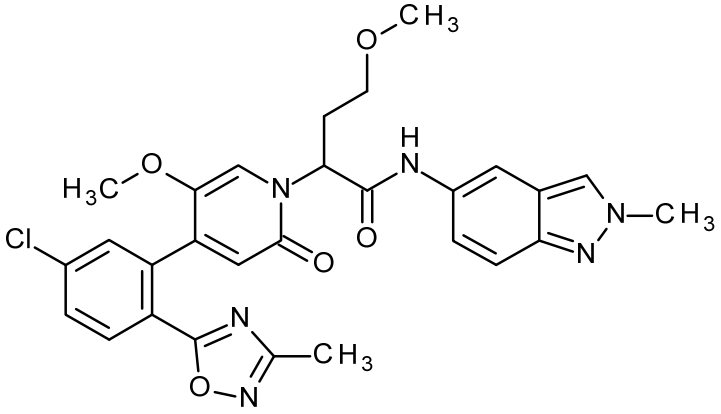
50,0 mg (115 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 17,4 mg (0,127 mmol) de ácido 4-aminobenzoico en 1,4 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 24 mg (37% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,67 min; MS (ESIpos): m/z = 553 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,72 (br, s,, 1H), 10,72 (br, s,, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,79-7,72 (m, 3H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,79 (br, s,, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, parcialmente escondido), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

**Ejemplo 91**

2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



50,0 mg (0,12 mmol) of ácido 2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 28,6 mg (pureza 89%, 0,46 mmol) de

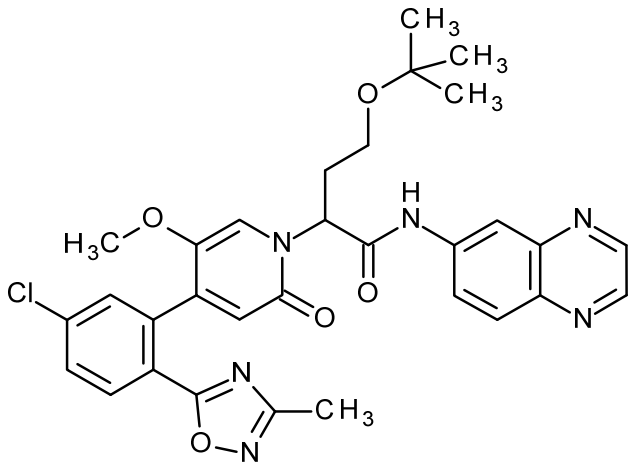
2-metil-2H-indazol-5-amina en 0,6 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 29 mg (44% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,65 min; MS (ESIpos): m/z = 563 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,36 (br, s,, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,81 (br, s,, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, parcialmente escondido), 2,41-2,28 (m, 5H).

**Ejemplo 92**

4-terc-Butoxi-N-(quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanamida (racemato)



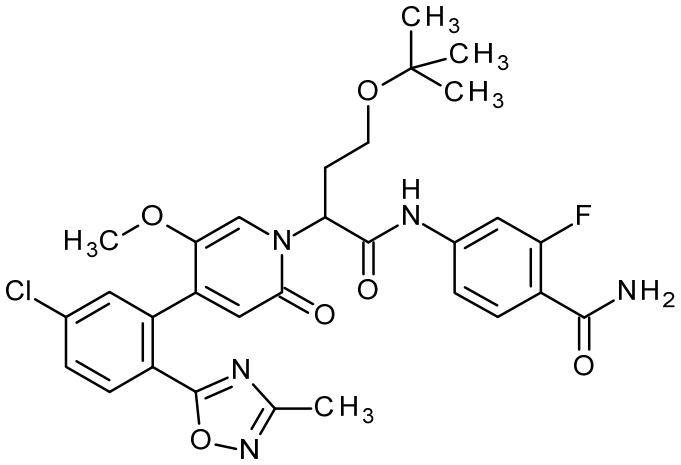
38,8 mg (81 µmol) de ácido 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 15,4 mg (106 µmol) de quinoxalina-6-amina con 2,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 25 mg (52% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 603 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,94 (br, s,, 1H), 8,91-8,81 (m, 1H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,10-8,00 (m, 3H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,64 (br, s,, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,88 (br, s,, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,45-2,30 (m, 5H), 1,09 (s, 9H).

**Ejemplo 93**

4-[(4-terc-Butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



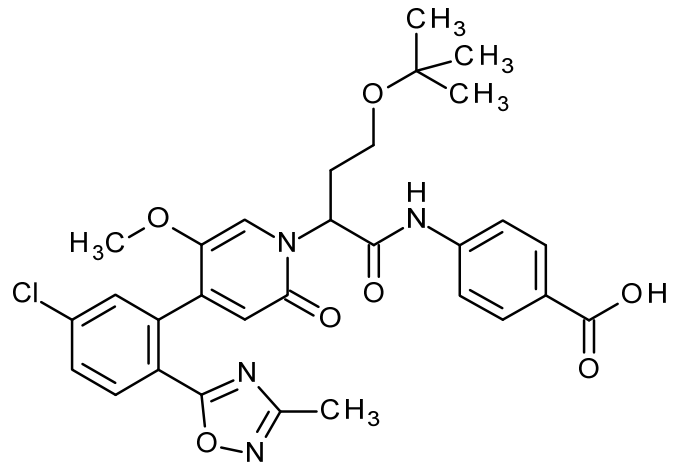
38,8 mg (81 µmol) de ácido 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 16,3 mg (106 µmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida con 2,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 23 mg (45% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 612 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,79 (br, s,, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,71-7,59 (m, 3H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,79 (br, s,, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 5H), 1,08 (s, 9H).

**Ejemplo 94**

Ácido 4-[(4-terc-Butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]benzoico (racemato)



38,8 mg (81 µmol) de ácido 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 14,5 mg (106 µmol) de ácido 4-aminobenzoico en 2,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 23 mg (47% de teoría)

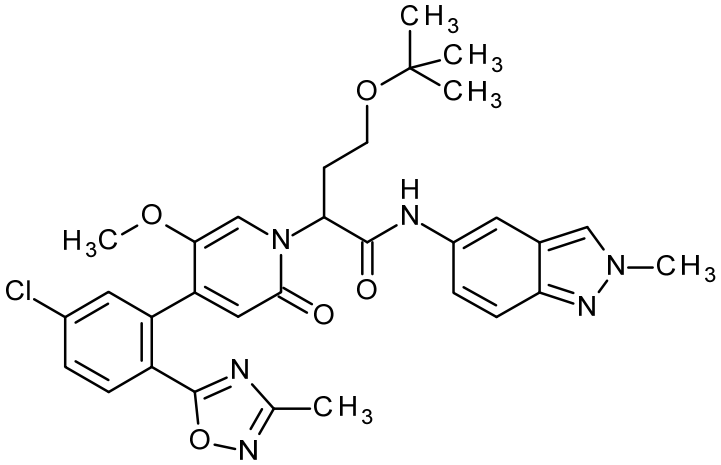
LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 595 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,74 (br, s,, 1H), 10,71 (br, s,, 1H), 8,06 (d, 1H),

7,90 (d, 2H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,63 (br, s,, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,82 (br, s,, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, parcialmente escondido), 2,41-2,27 (m, 5H), 1,08 (s, 9H).

**Ejemplo 95**

4-terc-Butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



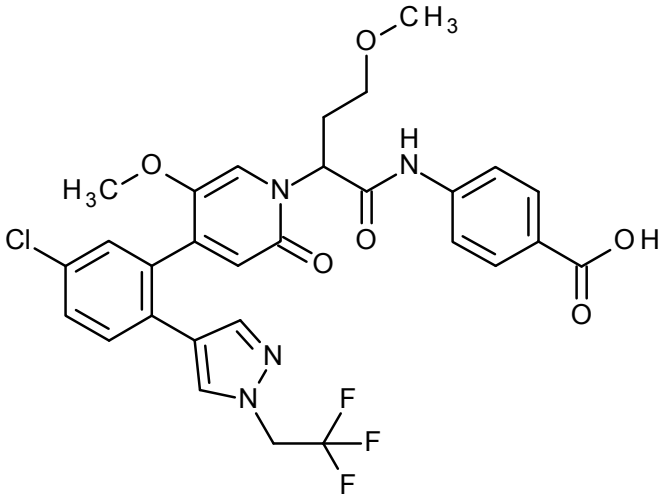
38,7 mg (81 µmol) de ácido 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 15,6 mg (106 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina con 2,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 26 mg (49% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 605 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,34 (br, s,, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63 (br, s,, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,82 (br, s,, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,35-3,20 (m, parcialmente escondido), 2,40-2,25 (m, 5H), 1,09 (s, 9H).

**Ejemplo 96**

Ácido 4-({2-[4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)benzoico (racemato)



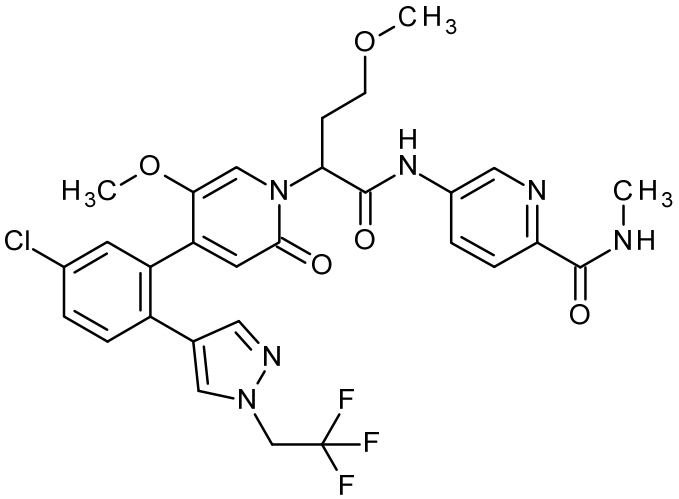
35,3 mg (0,07 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 10,7 mg (0,08 mmol) de ácido 4-aminobenzoico en 0,83 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 22 mg (50% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,74 min; MS (ESIpos): m/z = 619 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,76 (br, s,, 1H), 10,71 (br, s,, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,69 (br, s,, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,76 (br, s,, 1H), 5,05 (br, s,, 2H), 3,41-3,25 (m, parcialmente escondido), 3,23 (s, 3H), 2,44-2,27 (m, 2H).

**Ejemplo 97**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



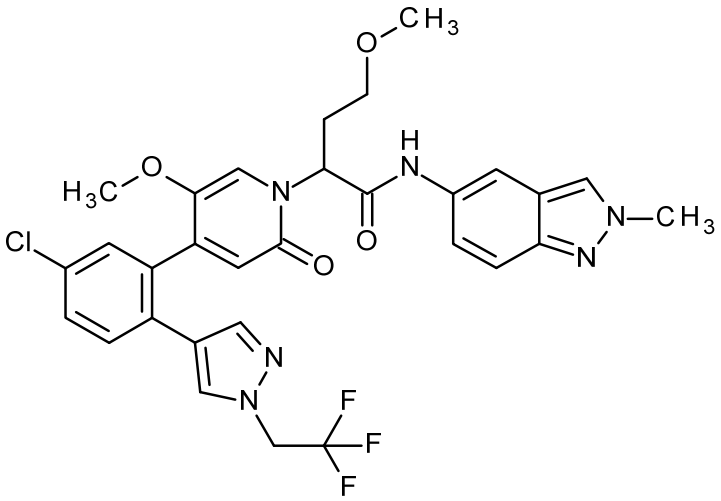
35,3 mg (0,07 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 16,0 mg (0,11 mmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 0,38 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 22 mg (48% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,69 min; MS (ESIpos): m/z = 633 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,97-10,65 (m, 1H), 8,89-8,85 (m, 1H), 8,68-8,61 (m, 1H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,64 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,75 (br, s,, 1H), 5,05 (br, s,, 2H), 3,45-3,24 (m, parcialmente escondido), 3,23 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,46-2,28 (m, 2H).

**Ejemplo 98**

2-[4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



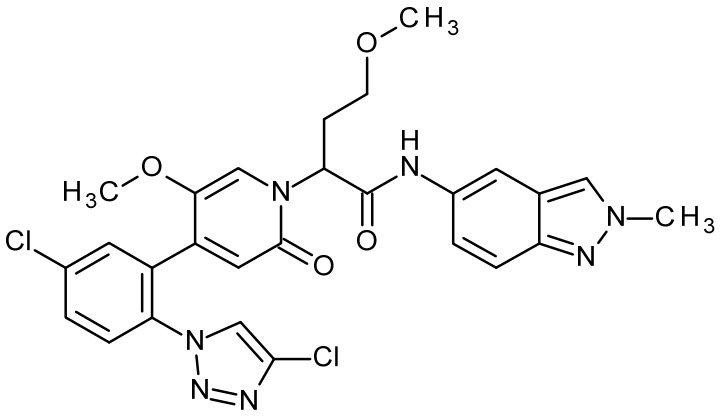
35,3 mg (0,07 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 17,5 mg (pureza 89%, 0,11 mmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 0,38 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 13 mg (30% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,73 min; MS (ESIpos): m/z = 629 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,34 (br, s,, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 7,69 (br, s,, 1H), 7,61-7,46 (m, 4H), 7,39-7,26 (m, 42), 6,39 (s, 1H), 5,79 (br, s,, 1H), 5,05 (br, s,, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,43-3,25 (m, parcialmente escondido), 3,24 (s, 3H), 2,43-2,24 (m, 2H).

**Ejemplo 99**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



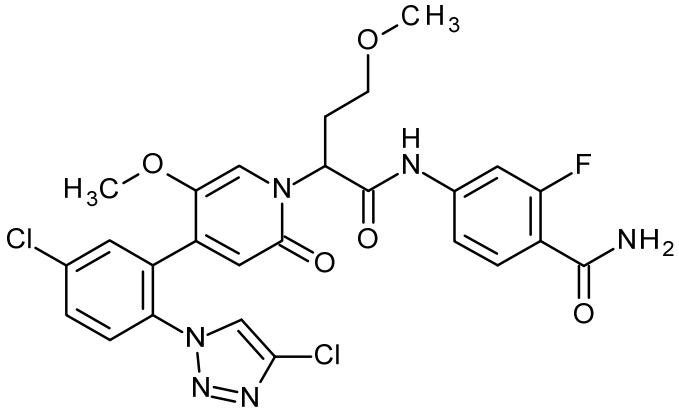
83,3 mg (pureza 81%, 0,15 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 36,9 mg (pureza 89%, 0,22 mmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 0,80 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 34 mg (38% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,58 min; MS (ESIpos): m/z = 582 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,29 (br, s,, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,81-7,71 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,76-5,65 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,40-3,28 (m, parcialmente escondido), 3,21 (s, 3H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 2H).

**Ejemplo 100**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



83,3 mg (pureza 81%, 0,15 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 34,4 mg (0,22 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 0,8 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 21 mg (22% de teoría)

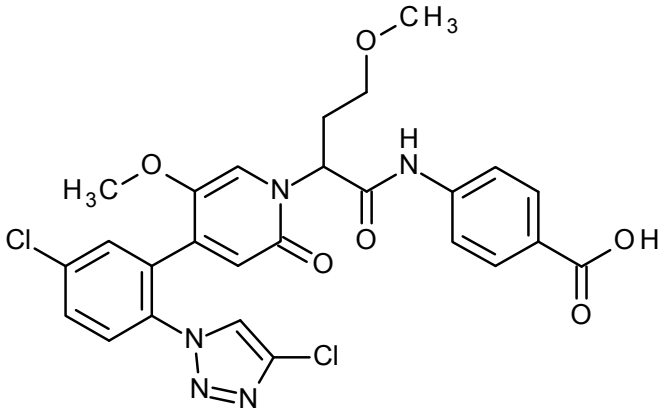
LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,53 min; MS (ESIpos): m/z = 589 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,70 (br, s,, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,63 (br, s,, 1H), 3,40-3,25 (m, parcialmente escondido), 3,20 (s, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,38-2,29 (m,

2H).

**Ejemplo 101**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)



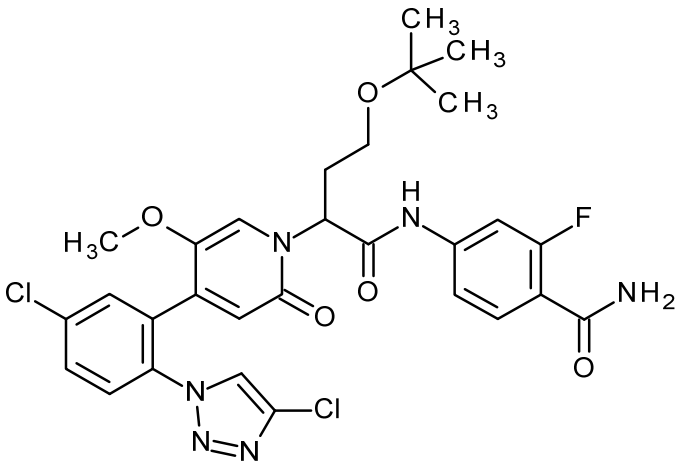
83,3 mg (pureza 81%, 0,15 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) y 22,5 mg (0,16 mmol) de ácido 4-aminobenzoico en 1,75 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 3 mg (3% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,59 min; MS (ESIpos): m/z = 572 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,47 (br, s,, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,68 (br, s,, 1H), 3,42-3,25 (m, parcialmente escondido), 3,20 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H).

**Ejemplo 102**

4-[(4-terc-Butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



48 mg (97 µmol) de ácido 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 19 mg (126 µmol) de 4-amino-2-

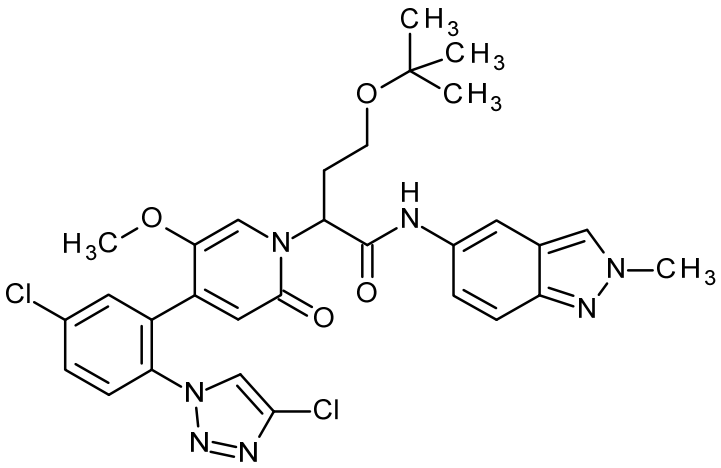
fluorobenzamida en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 24 mg (35% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 631 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,70 (br, s,, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, parcialmente escondido), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,05 (s, 9H).

**Ejemplo 103**

4-terc-Butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



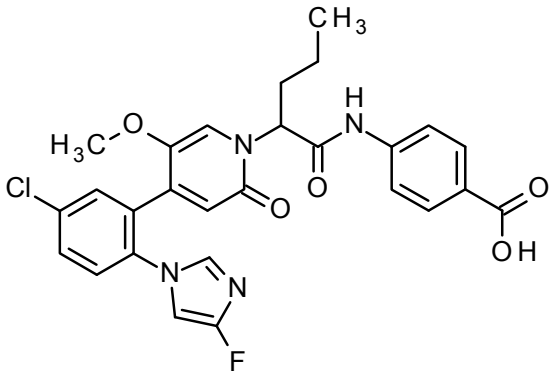
48,0 mg (97 µmol) de ácido 4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 18,5 mg (126 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 40 mg (63% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 624 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,27 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,77-5,66 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

**Ejemplo 104**

Ácido 4-{[2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}benzoico (racemato)



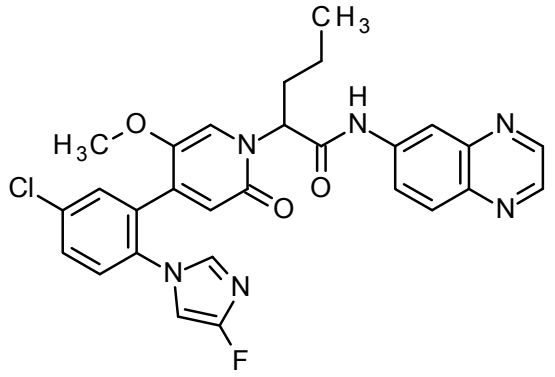
30,0 mg (71,5 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 10,3 mg (75,0 µmol) de ácido 4-aminobenzoico en 0,4 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 27 mg (81% puro, 57% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,76 (br s, 1H), 10,71 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,72-5,63 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,28-1,12 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

**Ejemplo 105**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanamida (racemato)



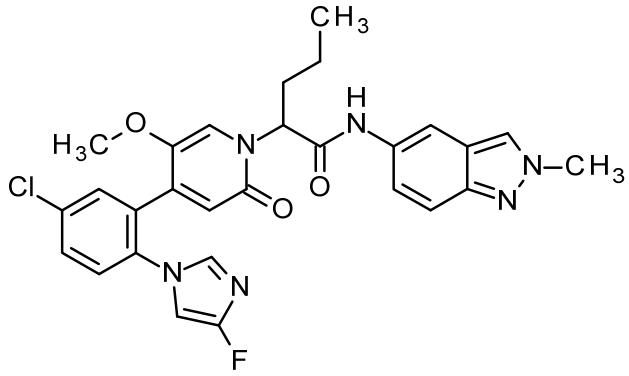
30,0 mg (71,5 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 15,6 mg (107 µmol) de quinoxalina-6-amina con 590 µl de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 28,0 mg (pureza 83%, 59% de teoría)

LC/MS [Método 2]: $R_t$ = 2,86 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,53-8,50 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,31-1,16 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

**Ejemplo 106**

2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)pentanamida (racemato)



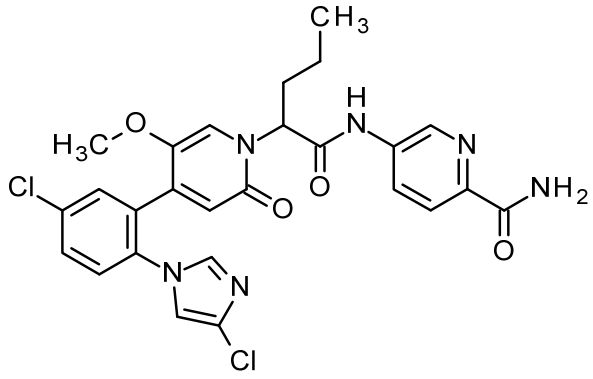
30,0 mg (71,5 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 16,1 mg (107 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 590 µl de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 27,0 mg (69% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 549 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,74-5,65 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,30-1,13 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

**Ejemplo 107**

5-{[2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}piridina-2-carboxamida (racemato)



30,0 mg (68,8 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 14,6 mg (103 µmol) de 5-aminopiridina-2-carboxamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 28,0 mg (71% de teoría)

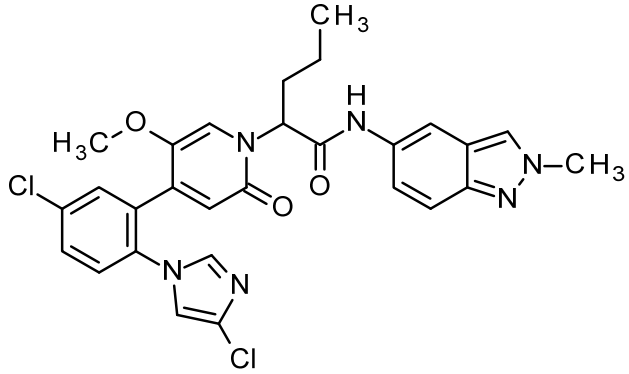
LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,86 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (br s, 1H),

7,25 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,68 (br dd, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,18-2,01 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 2H), 0,95-0,88 (m, 3H).

**Ejemplo 108**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)pentanamida (racemato)



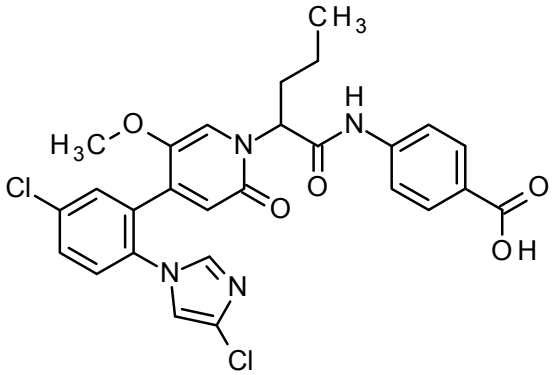
30,0 mg (68,8 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-fluoro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 15,5 mg (103 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 29 mg (75% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,65 (dd, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,29-7,24 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,21 (br d, 2H), 0,92 (t, 3H).

**Ejemplo 109**

Ácido 4-{[2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}benzoico (racemato)



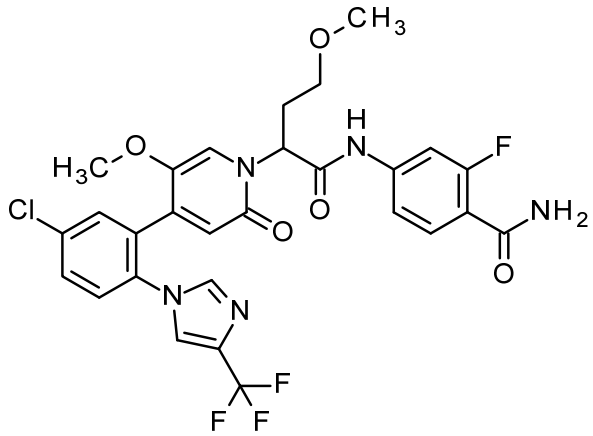
30,0 mg (68,8 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 9,9 mg (72,2 µmol) de ácido 4-aminobenzoico se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 26,0 mg (95% puro, 65% de teoría).

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,76 (br s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,74-7,68 (m, 3H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,72-5,66 (m, 1H), 3,38 (m, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

**Ejemplo 110**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



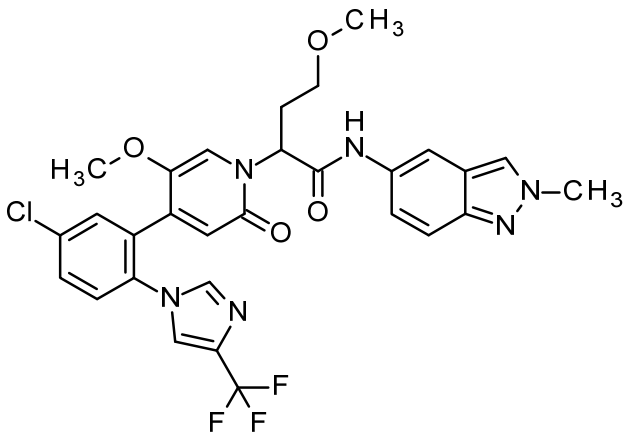
28,0 mg (pureza 80%, 42,9 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico clorhidrato (racemato) y 10,2 mg (64,3 µmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 350 µl de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 14,0 mg (52% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 622 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,69 (br s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,71-7,61 (m, 4H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,64 (br s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H).

**Ejemplo 111**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



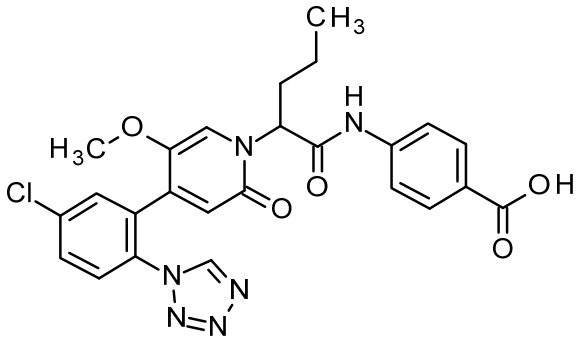
28,0 mg (purity 80%, 42,9 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico clorhidrato (racemato) y 9,66 mg (64,3 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 350 µl de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 12,0 mg (45% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 615 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,28 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 2H).

**Ejemplo 112**

Ácido 4-{[2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}benzoico (racemato)



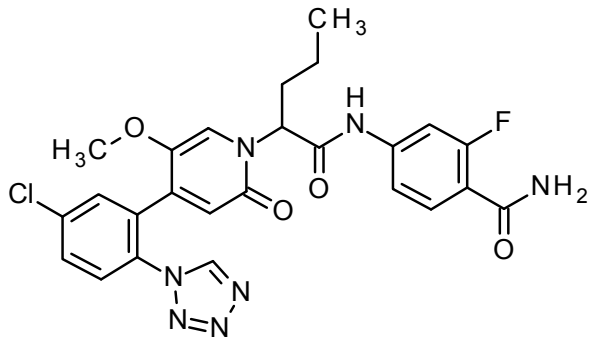
40,0 mg (95,1 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 13,7 mg (99,8 µmol) de ácido 4-aminobenzoico en 500 µl de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 37,4 mg (75% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,59 min; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,74 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,67 (dd, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,28-1,11 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

**Ejemplo 113**

4-{[2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}-2-fluorobenzamida (racemato)



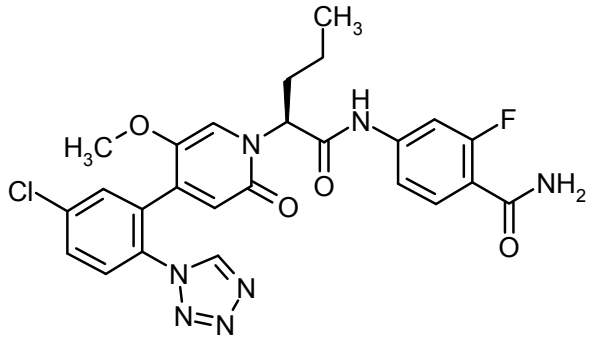
40,0 mg (95,1 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 22,7 mg (143 µmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 41,3 mg (80% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,53 min; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,79 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,29-3,28 (m, 3H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,27-1,11 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

**Ejemplo 114**

4-{[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}-2-fluorobenzamida (enantiómero 1)



Separación de enantiómeros de 96,4 mg de 4-{[2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}-2-fluorobenzamida (racemato) proporcionó 42,8 mg de enantiómero 2 (HPLC quiral: $R_t$ = 14,0 min) y 41,2 mg del compuesto del título del Ejemplo 114 (enantiómero 1): HPLC quiral: $R_t$ = 8,0 min; 100% ee.

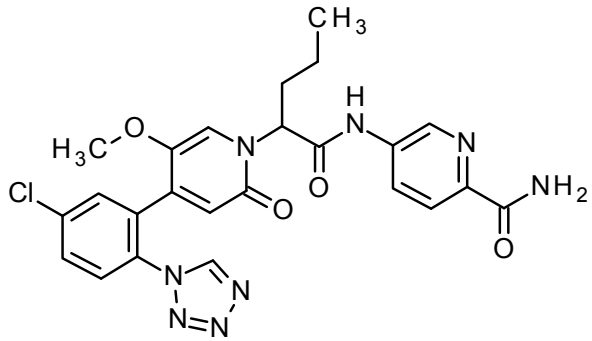
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IC SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak IC SFC 5µm, 250 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,51 min; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

**Ejemplo 115**

5-{[2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}piridina-2-carboxamida (racemato)



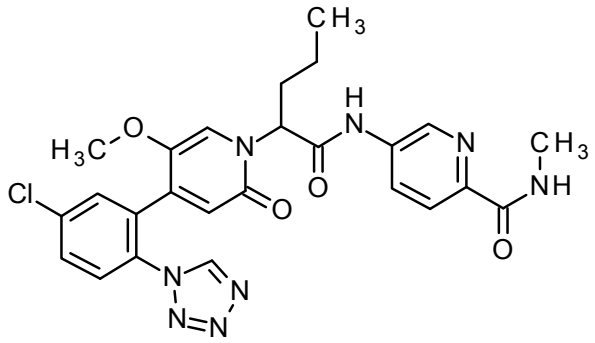
40,0 mg (95,1 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 20,6 mg (pureza 95%, 143 µmol) de 5-aminopiridina-2-carboxamida en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 40,2 mg (81% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,45 min; MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,88 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,66 (dd, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,29-1,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

**Ejemplo 116**

5-{[2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]-amino}-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



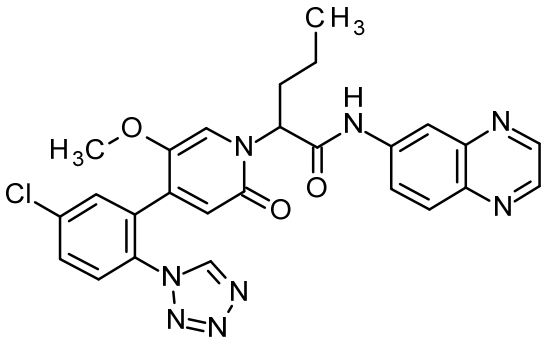
40,0 mg (95,1 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 22 mg (143 µmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 39,6 mg (78% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,53 min; MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,87 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,28-1,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

**Ejemplo 117**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanamida (racemato)



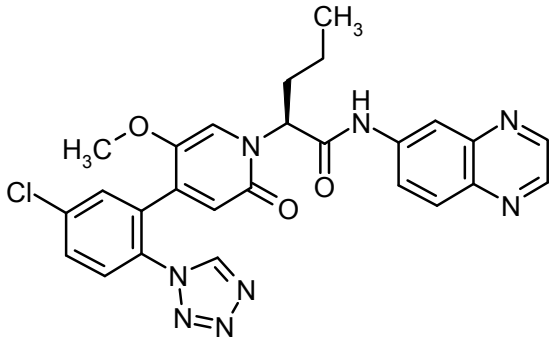
40,0 mg (95,1 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 20,7 mg (143 µmol) de quinoxalina-6-amina en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 37,4 mg (74% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,62 min; MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,94 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,75-5,69 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,32-1,15 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

**Ejemplo 118**

N-(Quinoxalin-6-il)-(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 103 mg de N-(quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanamida (racemato) proporcionó 47,3 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 7,1 min) y 40,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 118 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 11,6 min; 100% ee.

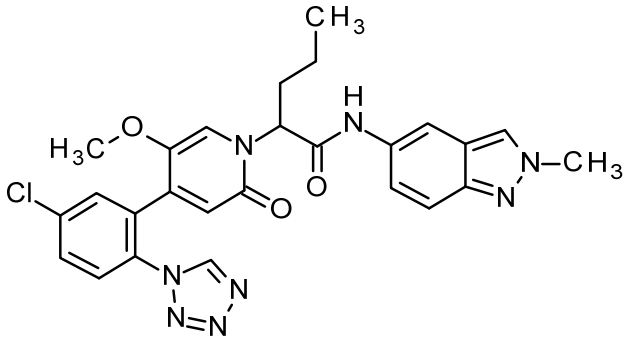
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak ID SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak ID SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,62 min; MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$

**Ejemplo 119**

2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)pentanamida (racemato)



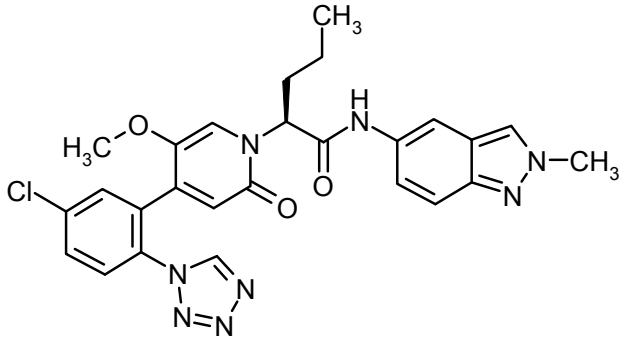
35 mg (83,2 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 18,4 mg (125 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 34 mg (77% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,57 min; MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,37 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,69 (t, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,01 (q, 2H), 1,21 (td, 2H), 0,94-0,89 (m, 3H).

**Ejemplo 120**

(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)pentanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)pentanamida (90,0 mg, 169 µmol) (racemato) proporcionó 41,1 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 4,8 min) y 43,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 120 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 7,7 min; 100% ee.

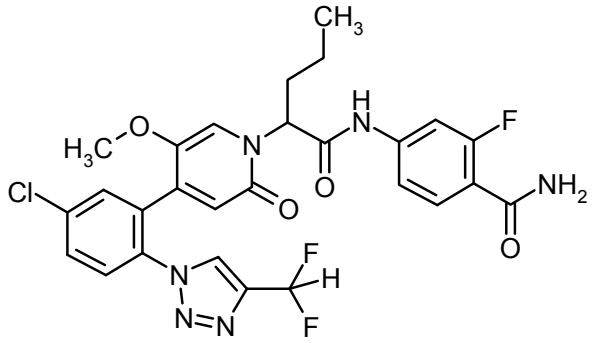
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak AZ SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,56 min; MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$

**Ejemplo 121**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



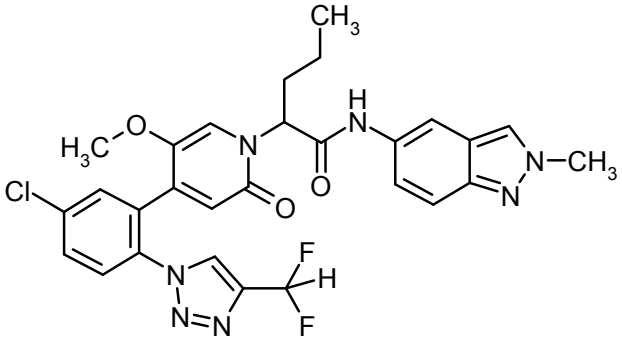
39,0 mg (pureza 85%, 73,2 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoico (racemato) y 17,4 mg (110 µmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida se mezclaron en 1,0 ml de piridina. 139 µl (0,22 mmol) de anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% solución en acetato de etilo) se agregaron luego gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó 1 h adicional a 50°C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y luego se purificó por RP-HPLC preparativa (0,1% de gradiente ácido fórmico/acetonitrilo). Rendimiento: 36 mg (84% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,66 min; MS (ESIpos): m/z = 589 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,27-1,08 (m, 2H), 0,93-0,86 (m, 3H).

**Ejemplo 122**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)pentanamida (racemato)



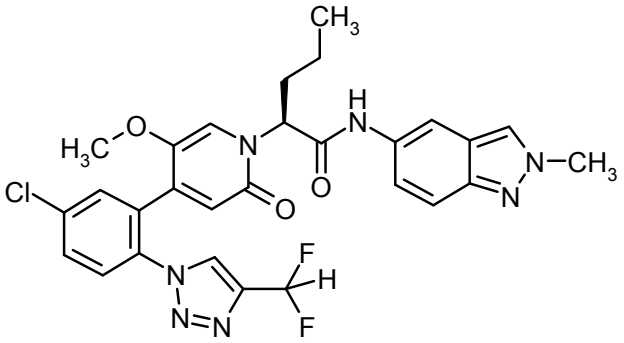
39,0 mg (pureza 85%, 73,2 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoico (racemato) y 16,2 mg (110 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 38,4 mg (90% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 582 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36-7,07 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 5,69 (t, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,01 (q, 2H), 1,28-1,11 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

**Ejemplo 123**

(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)pentanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 96,4 mg de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)pentanamida (racemato) proporcionó 43,4 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 3,5 min) y 35,1 mg del compuesto del título del Ejemplo 123 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 5,1 min; 100% ee.

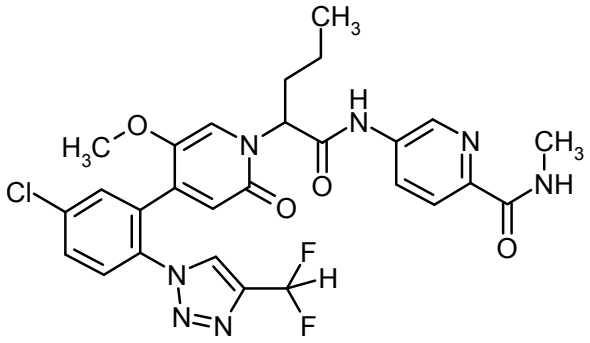
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IA SFC, 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak IA SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 582 $[M+H]^+$

**Ejemplo 124**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoil}amino)-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



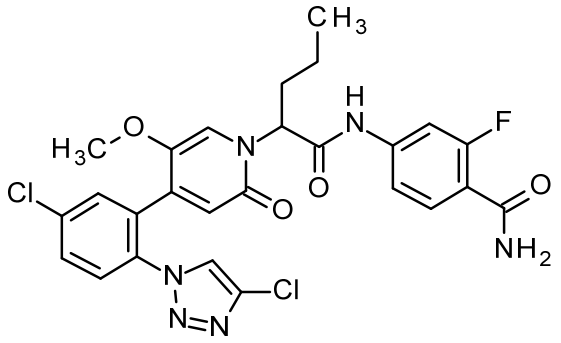
39,0 mg (pureza 85%, 73,2 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoico (racemato) y 16,9 mg (110 µmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 36,2 mg (84% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,68 min; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,86 (br s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,27-1,08 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

**Ejemplo 125**

4-{[2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}-2-fluorobenzamida (racemato)



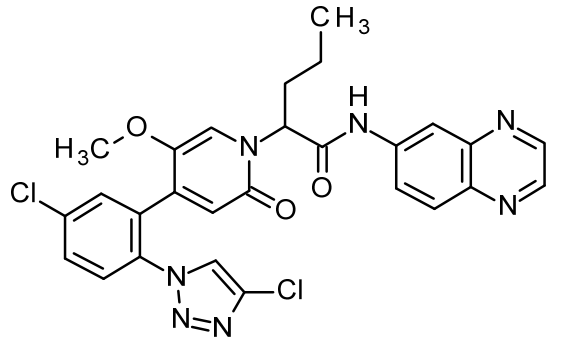
35,0 mg (76,8 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 18,3 mg (115 µmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida se mezclaron en 1,0 ml de piridina. 137 µl (0,23 mmol) de anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% solución en acetato de etilo) se agregaron luego gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó 1 h adicional a 50°C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y luego se purificó por RP-HPLC preparativa (0,1% de gradiente ácido fórmico/acetonitrilo). Rendimiento: 33,1 mg (75% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,70 min; MS (ESIpos): m/z = 573 $[M+H]^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,64 (br dd, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

**Ejemplo 126**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanamida (racemato)



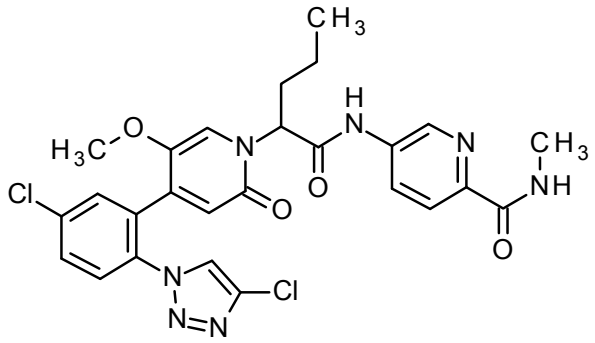
35,0 mg (76,8 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 16,7 mg (115 µmol) de quinoxalina-6-amina en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 37,3 mg (86% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,81 min; MS (ESIpos): m/z = 564 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,73 (dd, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 2H), 1,31-1,15 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

**Ejemplo 127**

5-{[2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



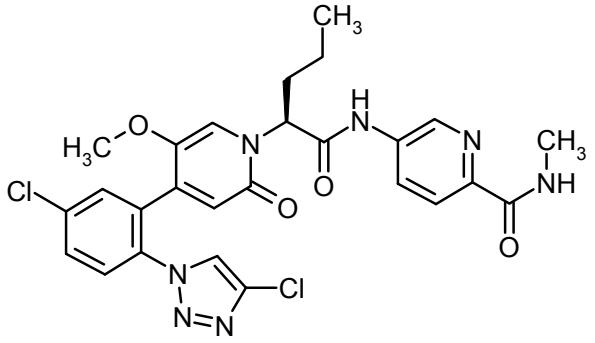
35,0 mg (76,8 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 17,8 mg (115 µmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 36,8 mg (84% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,71 min; MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,85 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,66 (dd, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,28-1,13 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

**Ejemplo 128**

5-{[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}-N-metilpiridina-2-carboxamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 5-{[2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}-N-metilpiridina-2-carboxamida (122mg, 214 µmol) (racemato) proporcionó 51,8 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: Rt = 4,1 min) y 52,7 mg (pureza 100%, 43% de teoría) del compuesto del título del Ejemplo 128 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 7,1 min; 100% ee.

Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IA SFC, 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80

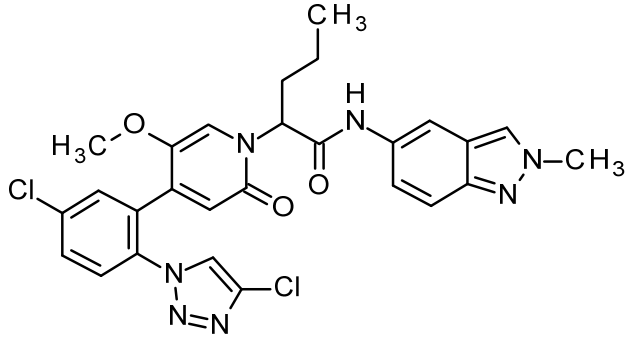
ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak IA SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 129**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)pentanamida (racemato)



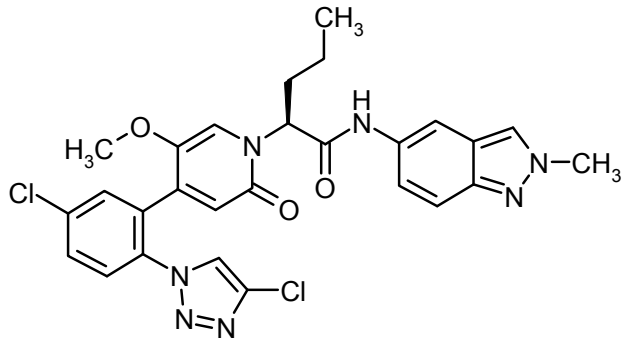
35,0 mg (76,8 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 17,0 mg (115 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 1 ml en piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 34,4 mg (78% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,81-7,72 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,70 (t, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,30-1,07 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

**Ejemplo 130**

(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)pentanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 122 mg de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)pentanamida (racemato) proporcionó 50,1 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: Rt = 3,9 min) y 48,4 mg del compuesto del título del Ejemplo 130 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 5,65 min; 100% ee.

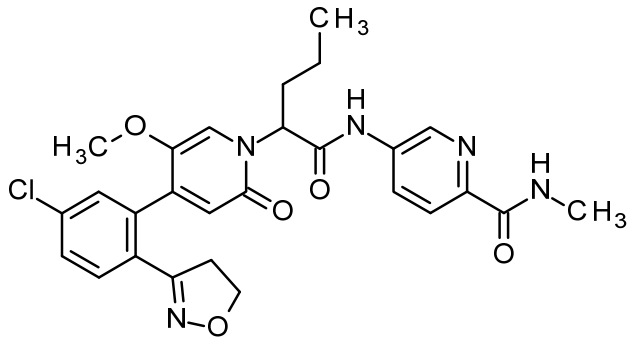
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IA SFC, 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/metanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak IA SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% metanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,74 min; MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$

**Ejemplo 131**

5-{[2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



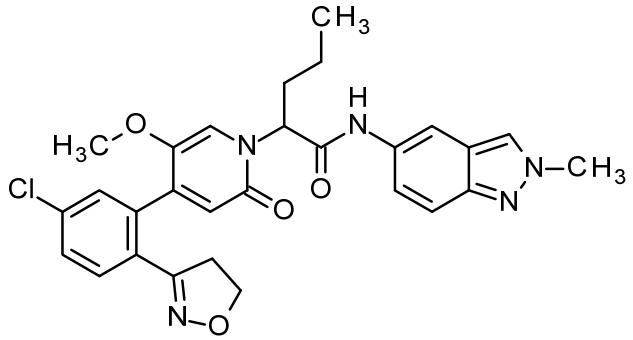
32,0 mg (79,0 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 18,3 mg (119 µmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 0,65 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 33 mg (78% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,92 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,66 (q, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,80 (d, 3H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,38-1,19 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

**Ejemplo 132**

2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)pentanamida (racemato)



32,0 mg (79,0 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 17,8 mg (119 µmol) de 5-amino-2-metil-2H-

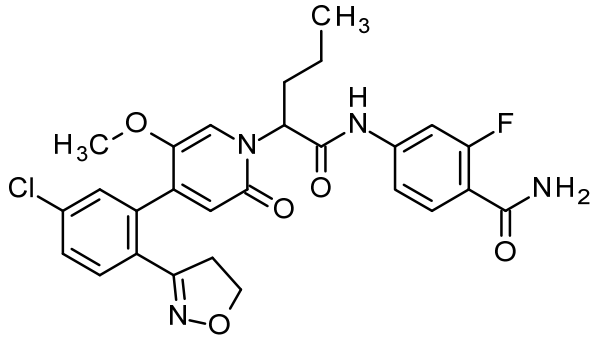
indazol en 0,65 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 33 mg (78% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,77-5,71 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

**Ejemplo 133**

4-{[2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}-2-fluorobenzamida (racemato)



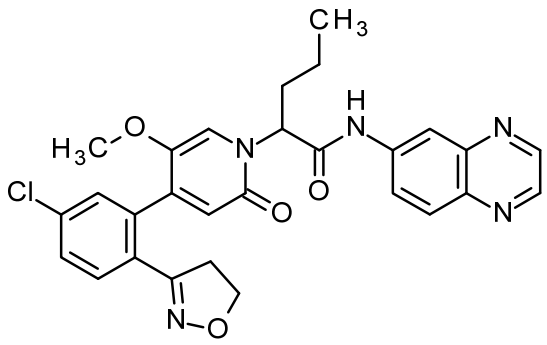
32,0 mg (79,0 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 18,8 mg (119 µmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 0,65 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 29 mg (68% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,84 (s, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,68 (dd, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,36-1,18 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

**Ejemplo 134**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanamida (racemato)



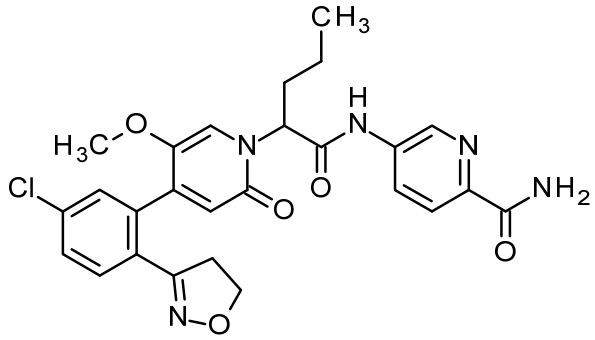
32,0 mg (79,0 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 17,2 mg (119 µmol) de quinoxalina-6-amina en 0,65 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 30 mg (71% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,99 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,78 (t, 1H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,29-3,13 (m, 2H), 2,14 (q, 2H), 1,40-1,23 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

**Ejemplo 135**

5-{[2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}piridina-2-carboxamida (racemato)



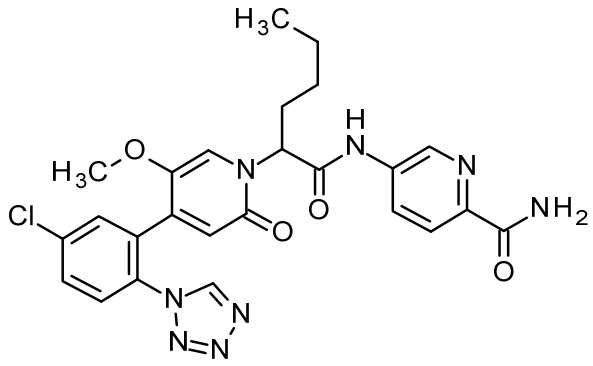
32,0 mg (79,0 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoico (racemato) y 16,8 mg (119 µmol) de 5-aminopiridina-2-carboxamida en 0,65 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 31 mg (75% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,71 (dd, 1H), 4,32-4,23 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

**Ejemplo 136**

5-{[2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoil]amino}piridina-2-carboxamida (racemato)



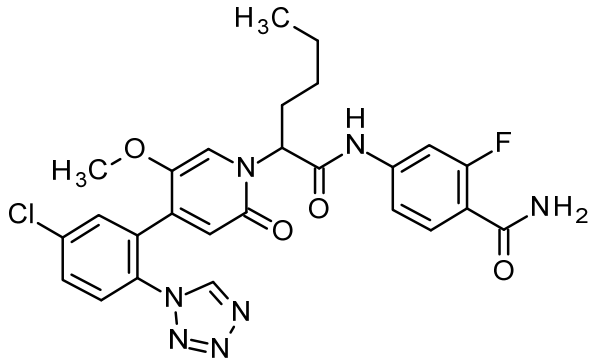
35,0 mg (pureza 93%, 77,9 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoico (racemato) y 16,9 mg (pureza 95%, 117 µmol) de 5-aminopiridina-2-carboxamida en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 32 mg (77% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,55 min; MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,87 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,63 (t, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,08 (q, 2H), 1,39-1,22 (m, 2H), 1,22-1,07 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

**Ejemplo 137**

4-{[2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoil]amino}-2-fluorobenzamida (racemato)



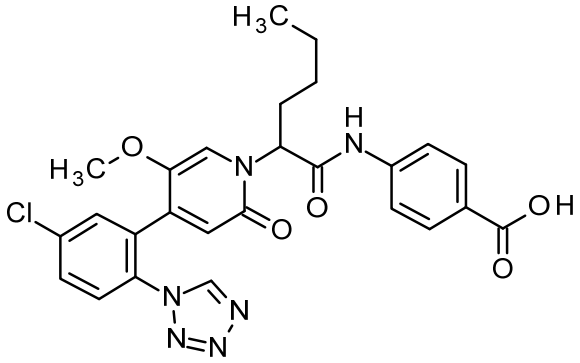
35,0 mg (pureza 93%, 77,9 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoico (racemato) y 18,6 mg (117 µmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 31 mg (72% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,62 min; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,60 (t, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,36-1,23 (m, 2H), 1,21-1,05 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

**Ejemplo 138**

Ácido 4-{[2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoil]amino}benzoico (racemato)



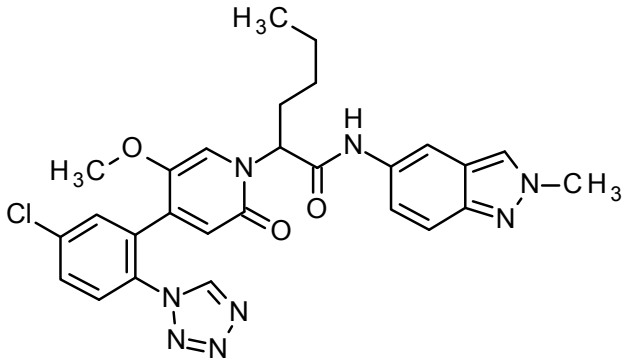
35,0 mg (pureza 93%, 77,9 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoico (racemato) y 11,2 mg (81,8 µmol) de ácido 4-aminobenzoico en 0,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 31,7 mg (74% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,68 min; MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65 (t, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,36-1,24 (m, 2H), 1,21-1,07 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

**Ejemplo 139**

2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)hexanamida (racemato)



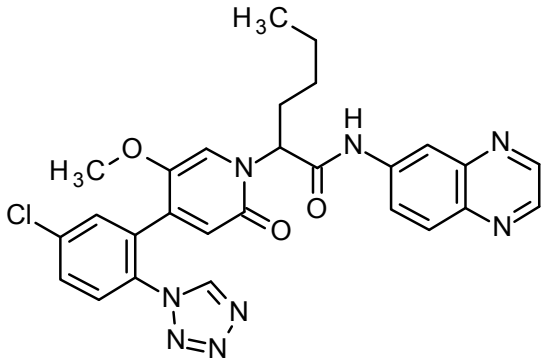
35,0 mg (pureza 93%, 77,9 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoico (racemato) y 17,2 mg (117 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 32,8 mg (75% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,68 min; MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,36 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,70-5,64 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,37-1,24 (m, 2H), 1,23-1,07 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

**Ejemplo 140**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanamida (racemato)



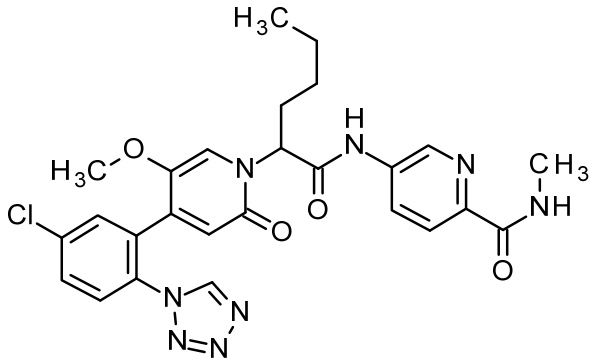
35,0 mg (pureza 93%, 77,9 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoico (racemato) y 17,0 mg (117 µmol) de quinoxalina-6-amina en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 34,5 mg (80% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,73 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,94 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,74-5,66 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,11 (q, 2H), 1,38-1,25 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

**Ejemplo 141**

5-{[2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoil]amino}-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



35,0 mg (pureza 93%, 77,9 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}hexanoico (racemato) y 18,0 mg (117 µmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 32,7 mg (76% de teoría)

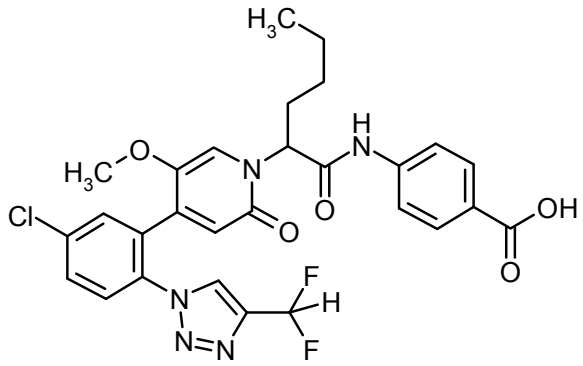
LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,64 min; MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,85 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,65 (q, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,52 (s,

1H), 5,66-5,59 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,08 (q, 2H), 1,36-1,24 (m, 2H), 1,22-1,07 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

**Ejemplo 142**

Ácido 4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoil}amino)benzoico (racemato)



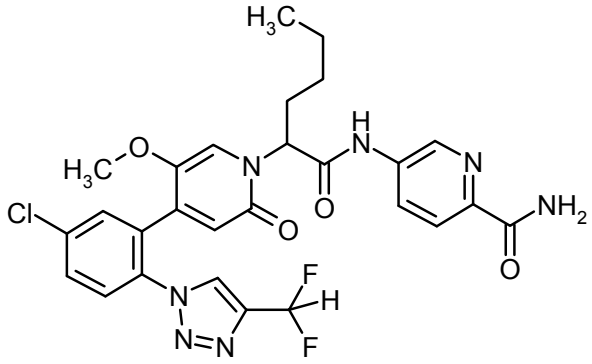
50,0 mg (pureza 81%, 86,7 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoico (racemato) y 12,5 mg (91,1 µmol) de ácido 4-aminobenzoico en 0,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 31,8 mg (62% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,83 min; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,36-7,06 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,67-5,61 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,05 (q, 2H), 1,36-1,23 (m, 2H), 1,22-1,07 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

**Ejemplo 143**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoil}amino)piridina-2-carboxamida (racemato)



50,0 mg (pureza 81%, 86,7 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoico (racemato) y 18,8 mg (pureza 95%, 130 µmol) de 5-aminopiridina-2-carboxamida en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 35,8 mg (70% de teoría)

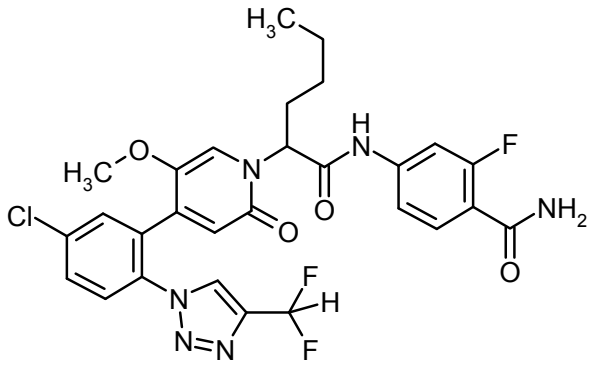
LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,71 min; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,87 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,52 (br s, 1H), 7,36-7,06 (m, 2H), 6,51 (s, 1H),

5,68-5,58 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,08 (q, 2H), 1,36-1,25 (m, 2H), 1,22-1,08 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

**Ejemplo 144**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



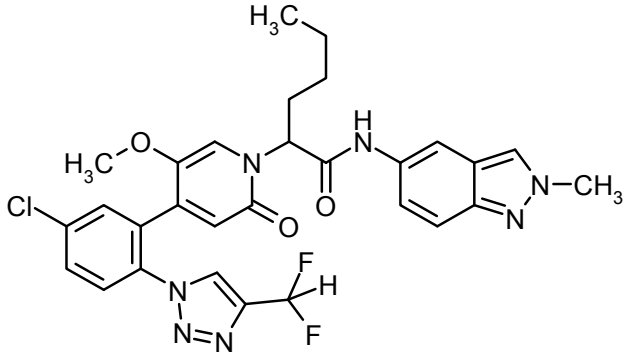
50,0 mg (pureza 81%, 86,7 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoico (racemato) y 20,7 mg (130 µmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 42,7 mg (81% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,78 min; MS (ESIpos): m/z = 603 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,52 (br d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,35-7,06 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 2H), 1,14 (dt, 2H), 0,87 (t, 3H).

**Ejemplo 145**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)hexanamida (racemato)



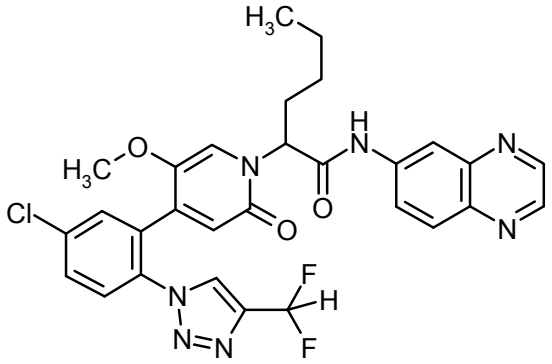
50,0 mg (pureza 81%, 86,7 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoico (racemato) y 19,2 mg (130 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 22,9 mg (44% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,83 min; MS (ESIpos): m/z = 596 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,36-7,06 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,70-5,64 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,04 (br s, 2H), 1,37-1,25 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

**Ejemplo 146**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanamida (racemato)



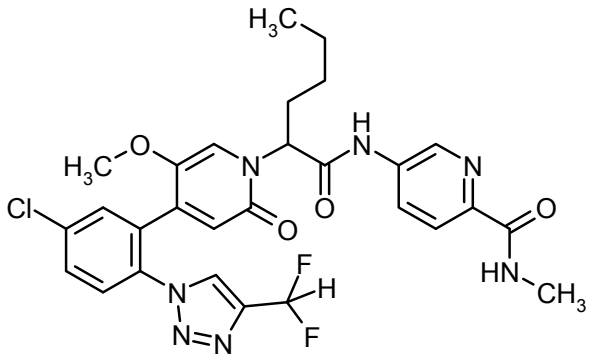
50,0 mg (pureza 81%, 86,7 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoico (racemato) y 18,9 mg (130 µmol) de quinoxalina-6-amina en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 36,6 mg (71% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 594 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,36-7,06 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,73-5,66 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,11 (q, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

**Ejemplo 147**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoil}amino)-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



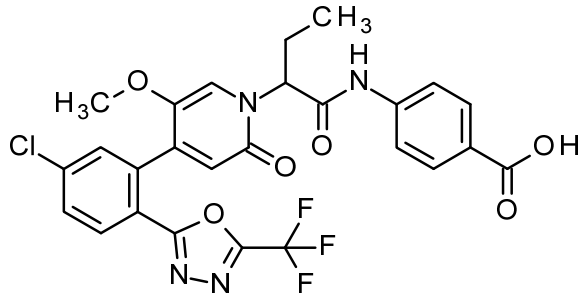
50,0 mg (pureza 81%, 86,7 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoico (racemato) y 20,1 mg (130 µmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 34,7 mg (67% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,79 min; MS (ESIpos): m/z = 600 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,85 (br s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,74-8,71 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,35-7,06 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 2H), 1,22-1,08 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

**Ejemplo 148**

Ácido 4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)benzoico (racemato)



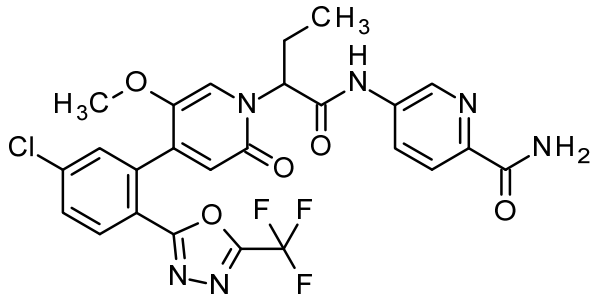
11 mg (0,017 mmol) de 4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)benzoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 1. Rendimiento: 5 mg (47% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,31 min; MS (ESIneg): m/z = 575 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,73 (brs, 1H), 8,13-8,09 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,75-7,70 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,79-5,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

**Ejemplo 149**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)piridina-2-carboxamida (racemato)



10 mg (0,022 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de 5-aminopiridina-2-carboxamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 8 mg (63% de teoría)

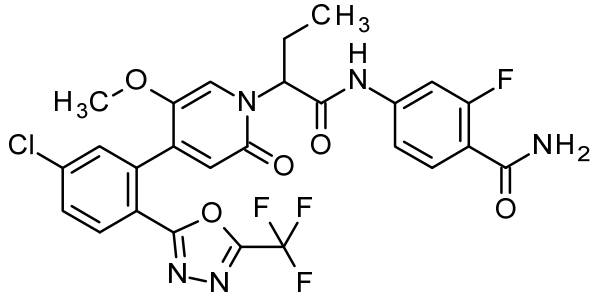
LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,22 min; MS (ESIneg): m/z = 575 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,95 (brs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (brs, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,59 (s,

1H), 5,78-5,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,29-2,02 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

**Ejemplo 150**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



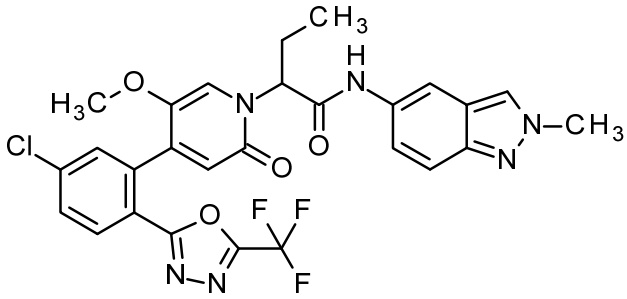
10 mg (0,022 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluorobenzamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 8 mg (58% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,26 min; MS (ESIneg): m/z = 592 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,85 (brs, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,71-5,53 (m, 1H), 3,36 (s, 3H, parcialmente escondido), 2,23-2,04 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

**Ejemplo 151**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



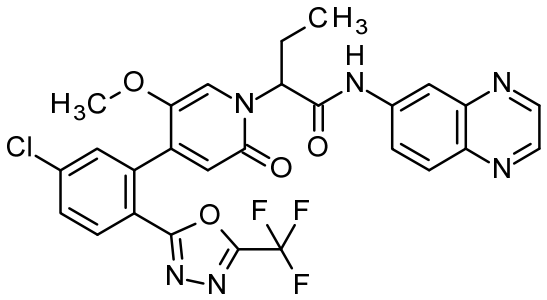
10 mg (0,022 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de 2-metil-2H-indazol-5-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 8 mg (62% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,31 min; MS (ESIneg): m/z = 585 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,40 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,74-5,62 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,22-2,01 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

**Ejemplo 152**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida (racemato)



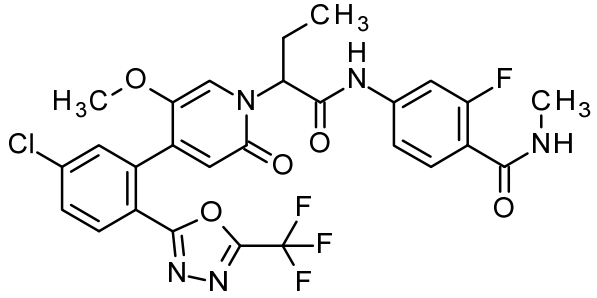
10 mg (22 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de quinoxalina-6-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 11 mg (99% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,34 min; MS (ESIneg): m/z = 583 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,99 (brs, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,56-8,52 (m, 1H), 8,15-8,05 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,79-5,63 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,28-2,09 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

**Ejemplo 153**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluoro-N-metilbenzamida (racemato)



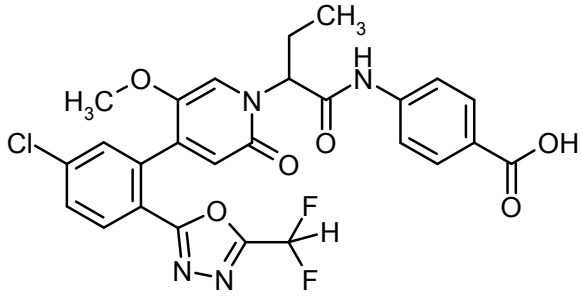
10 mg (22 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 6 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluoro-N-metilbenzamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 8 mg (59% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,32 min; MS (ESIneg): m/z = 606 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,15-8,03 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,70-5,52 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 2,22-2,05 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

**Ejemplo 154**

Ácido 4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)benzoico (racemato)



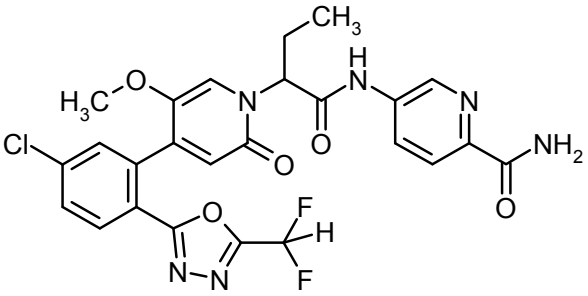
11 mg (0,018 mmol) de 4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)benzoato de terc-butilo (racemato) se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 1. Rendimiento: 2 mg (20% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,72 min; MS (ESIneg): m/z = 557 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,74 (brs, 1H), 10,76 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,76-7,69 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,74-5,57 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,20-2,04 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

**Ejemplo 155**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)piridina-2-carboxamida (racemato)



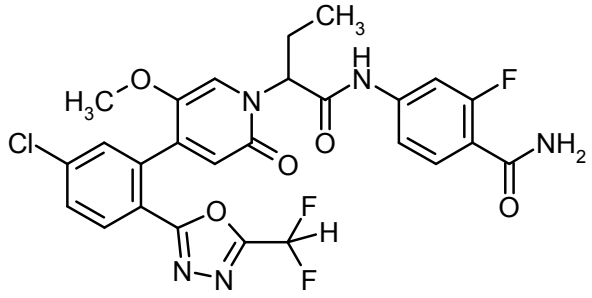
10 mg (0,023 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de 5-aminopiridina-2-carboxamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 8 mg (63% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,13 min; MS (ESIneg): m/z = 557 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,93 (brs, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62-7,42 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,74-5,56 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,25-2,07 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

**Ejemplo 156**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



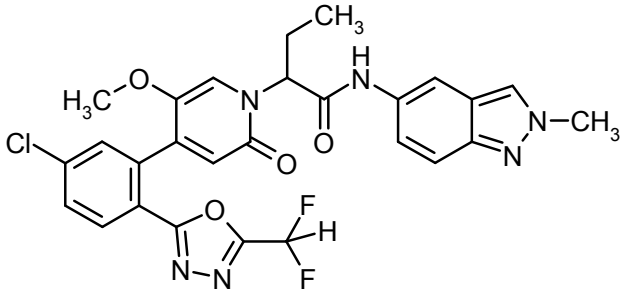
10 mg (0,023 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluorobenzamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 9 mg (69% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,19 min; MS (ESIneg): m/z = 574 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,85 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,74-7,62 (m, 3H), 7,60-7,33 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,71-5,55 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

**Ejemplo 157**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



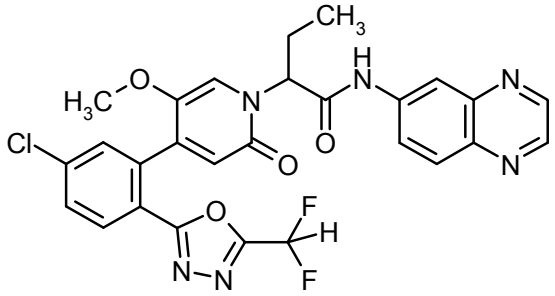
10 mg (0,023 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de 2-metil-2H-indazol-5-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 7 mg (54% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,22 min; MS (ESIneg): m/z = 567 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,4 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,73-5,61 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,22-1,98 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

**Ejemplo 158**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida (racemato)



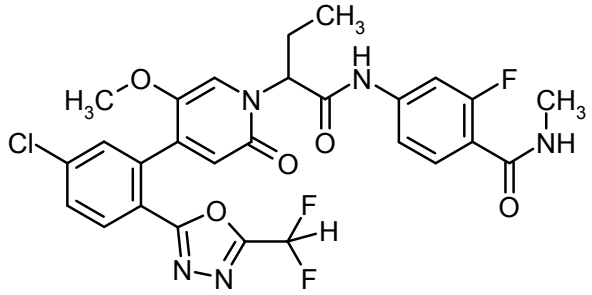
10 mg (23 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de quinoxalina-6-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 11 mg (85% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 567 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,98 (brs, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,12-8,05 (m, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,80-5,64 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,29-2,08 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

**Ejemplo 159**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluoro-N-metilbenzamida (racemato)



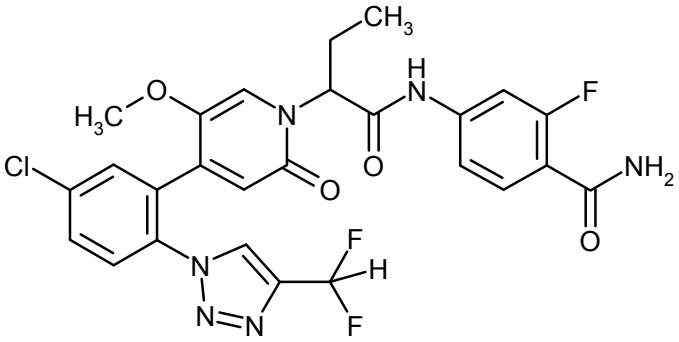
10 mg (23 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 6 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluoro-N-metilbenzamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 7 mg (52% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,24 min; MS (ESIneg): m/z = 588 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,84 (brs, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,72-7,62 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,70-5,50 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,22-2,03 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

**Ejemplo 160**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



122,0 mg (0,28 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 64,3 mg (0,42 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 2,3 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 30 mg (18% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,58 min; MS (ESIpos): m/z = 575 $(M+H)^+$,

De manera alternativa el compuesto se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

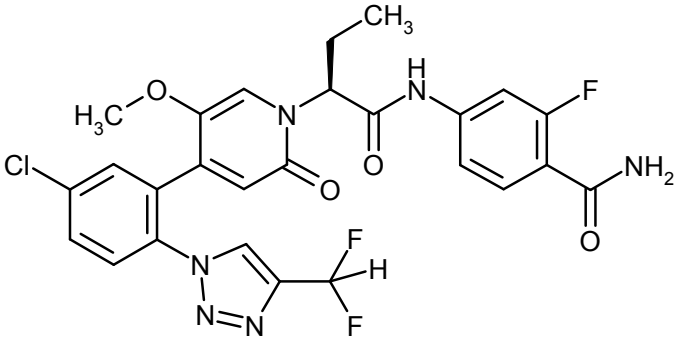
350,0 mg (0,80 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) se disolvió en 16,7 ml de piridina y se agregó 0,76 ml (1,28 mmol) de anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% solución en acetato de etilo). La mezcla se calentó hasta 40°C y luego se agregaron 159,8 mg (1,04 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida. La mezcla de reacción se agitó 15 min adicionales a 40°C y luego se concentró inmediatamente a presión reducida. El residuo se absorbió en 10 ml de acetonitrilo, se acidificó con 3 ml de ácido clorhídrico (1M) y luego se purificó por RP-HPLC preparativa (0,1% de gradiente ácido fórmico/acetonitrilo). Rendimiento: 270 mg (59% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 575 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,78 (br, s,, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,23-7,05 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,57-5,48 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

**Ejemplo 161**

4-({(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 122 mg de 4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato) proporcionó 11,3 mg del compuesto del título del Ejemplo 161 (enantiómero 2):

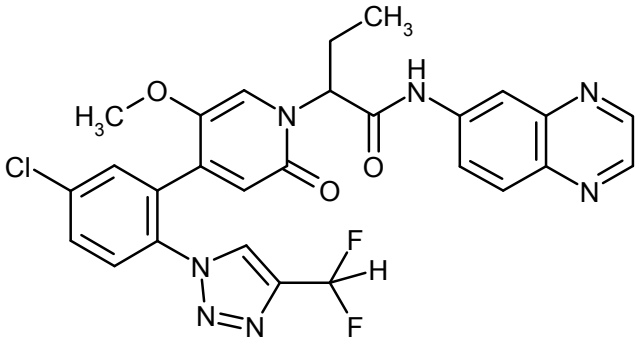
HPLC quiral: $R_t$ = 2,2 min; 100% ee, pureza 100%.

Método de separación: columna: Chiralpak AS-H SFC 5µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AS SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Ejemplo 162**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida (racemato)



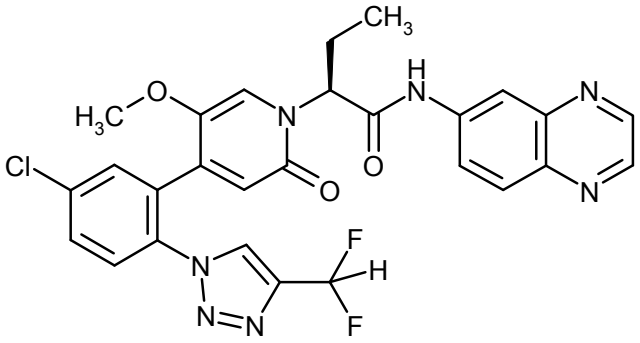
122,0 mg (0,28 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 60,5 mg (0,42 mmol) de quinoxalina-6-amina en 2,3 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 115 mg (73% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,92-8,81 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,83-7,72 (m, 3H), 7,39-7,05 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,67-5,58 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,25-2,04 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

**Ejemplo 163**

N-(Quinoxalin-6-il)-(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida (enantiómero 2)



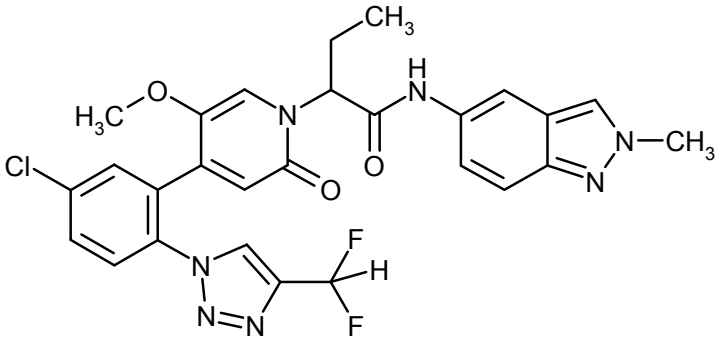
Separación de enantiómeros de 115 mg de N-(quinoxalin-6-il)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida (racemato) proporcionó 42,2 mg del compuesto del título del Ejemplo 163 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 4,6 min; 100% ee, pureza 100%.

Método de separación: columna: Chiralpak AD SFC 5µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/metanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/metanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Ejemplo 164**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



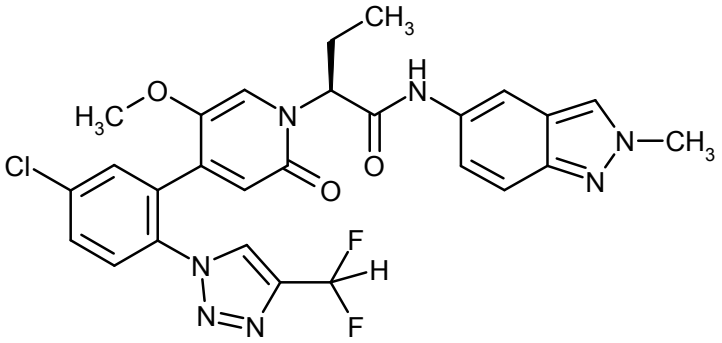
122,0 mg (0,28 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 61,4 mg (0,42 mmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 1,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 111 mg (73% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,63 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,37-7,06 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 5,64-5,55 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,17-1,95 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

**Ejemplo 165**

(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 110 mg de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato) proporcionó 42,7 mg del compuesto del título del Ejemplo 165 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 2,9 min; 100% ee, pureza 100%.

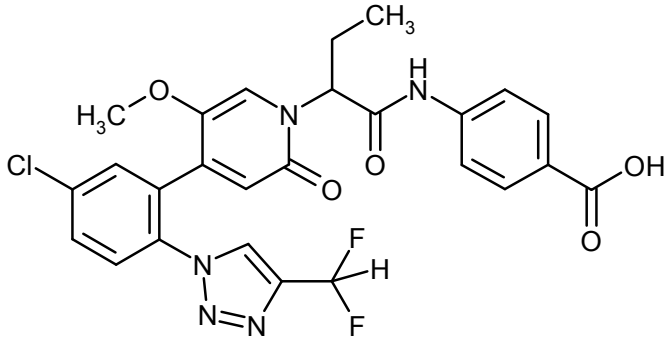
Método de separación: columna: Chiralpak AD SFC 5µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil:

dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Ejemplo 166**

Ácido 4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)benzoico (racemato)



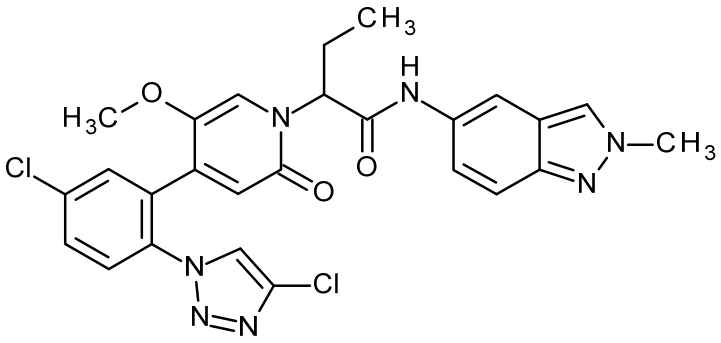
48,3 mg (0,11 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 16,6 mg (0,12 mmol) de ácido 4-aminobenzoico en 1,3 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 14 mg (22% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,64 min; MS (ESIpos): m/z = 558 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,80 (br, s,, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,81-7,66 (m, 5H), 7,38-7,06 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,61-5,52 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,18-1,97 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

**Ejemplo 167**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



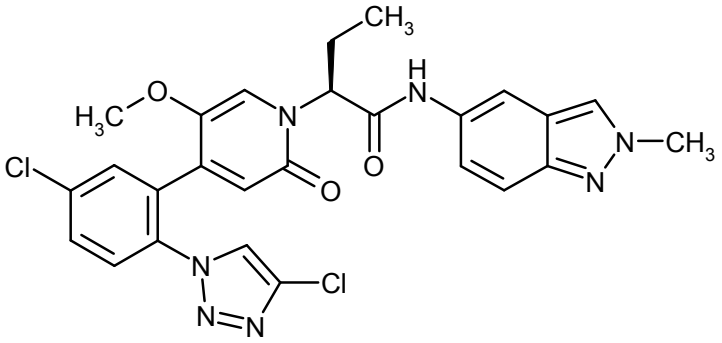
101,0 mg (0,24 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 45,7 mg (0,31 mmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 6,3 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 93 mg (70% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,65 min; MS (ESIneg): m/z = 550 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,32 (s, 3H, parcialmente escondido), 2,17-1,98 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

**Ejemplo 168**

(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (enantiómero 2)



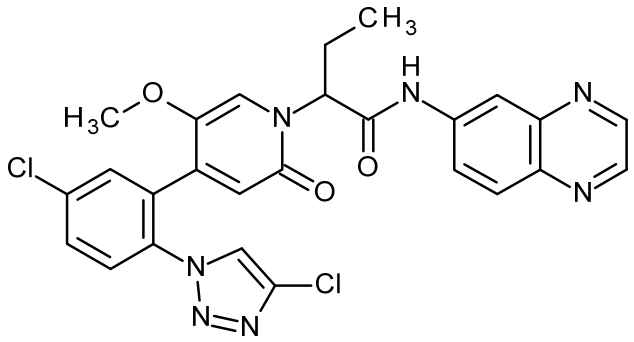
Separación de enantiómeros de 101 mg de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato) proporcionó 33,9 mg del compuesto del título del Ejemplo 168 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 3,6 min; 100% ee, pureza 100%.

Método de separación: columna: Chiralpak AD-H SFC 5µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/metanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: dióxido de carbono 60%/metanol 40%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Ejemplo 169**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanamida (racemato)



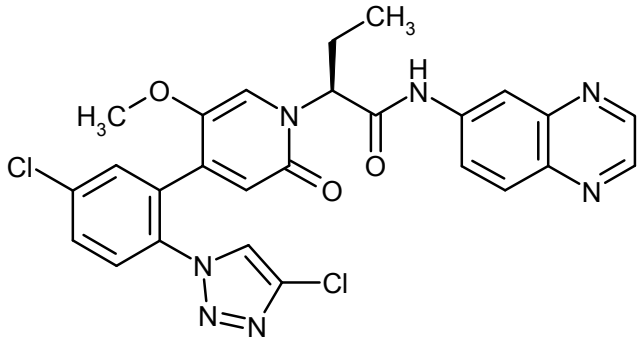
101,0 mg (0,24 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 52,0 mg (0,36 mmol) de quinoxalina-6-amina en 2,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 102 mg (78% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 550 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,90-8,83 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,67-5,59 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

**Ejemplo 170**

N-(Quinoxalin-6-il)-(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanamida (enantiómero 2)



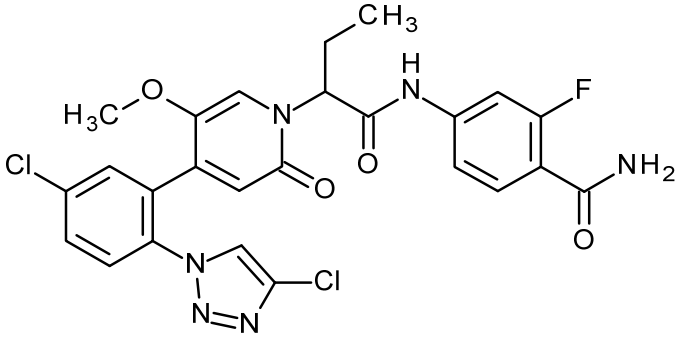
Separación de enantiómeros de 101 mg de N-(quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanamida (racemato) proporcionó 35,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 170 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 2,2 min; 100% ee, pureza 98%.

Método de separación: columna: Chiralpak AD-H SFC, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Ejemplo 171**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



101,0 mg (0,24 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 47,8 mg (0,31 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 6,3 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 28 mg (20% de teoría)

De manera alternativa el compuesto se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

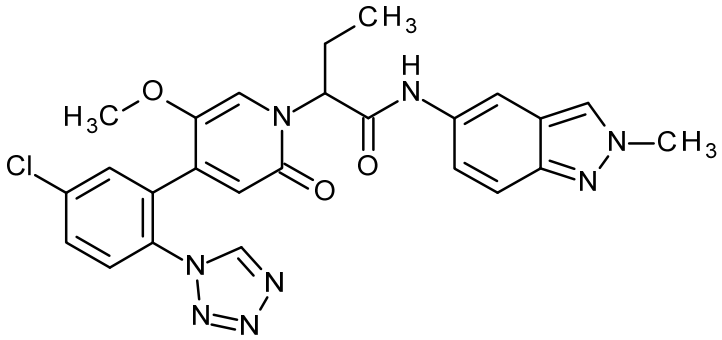
239 mg (0,57 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) se disolvieron en 15,0 ml de piridina y luego se agregaron 605 µl (1,02 mmol) de anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% solución en acetato de etilo). La mezcla se calentó hasta 50°C y luego se agregaron 113 mg (0,74 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida. La mezcla de reacción se agitó 1 h adicional a 50 ºC y luego se llevó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 5 ml de acetonitrilo/agua (1:1) y se purificó por RP-HPLC preparativa (0,1% gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo). Rendimiento: 180 mg (57% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,60 min; MS (ESIpos): m/z = 559 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,58-5,49 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

**Ejemplo 172**

2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



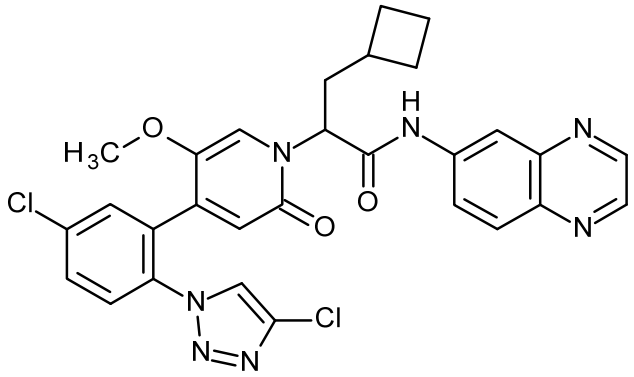
48,1 mg (0,12 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 27,2 mg (0,19 mmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 0,7 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 41 mg (63% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,45 min; MS (ESIneg): m/z = 517 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,36 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,17-1,93 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

**Ejemplo 173**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-ciclobutilpropanamida (racemato)



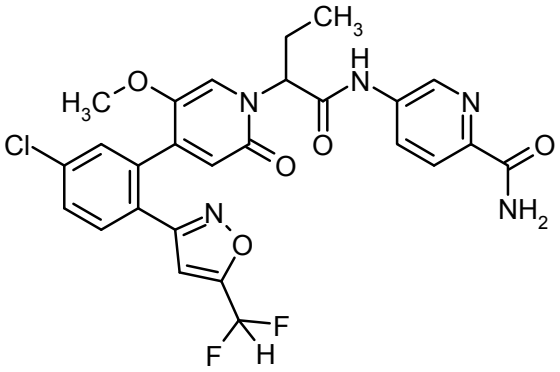
70,0 mg (0,15 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-ciclobutilpropanoico (racemato) y 28,5 mg (0,20 mmol) de quinoxalina-6-amina en 4,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 40 mg (44% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,94 min; MS (ESIpos): m/z = 590 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,90 (s, 1H), 8,92-8,80 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,84-7,70 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,74-5,63 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,31-2,11 (m, 3H), 1,98-1,69 (m, 6H), 1,65-1,52 (m, 1H).

**Ejemplo 174**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)piridina-2-carboxamida (racemato)



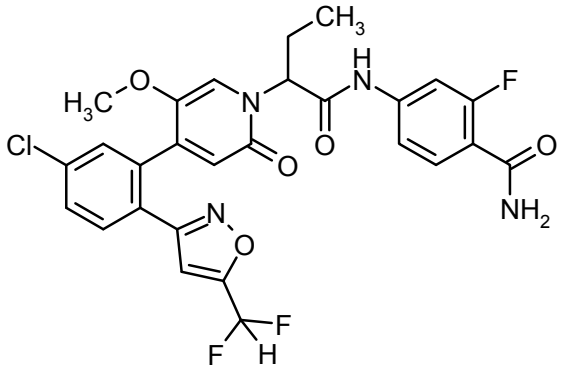
10 mg (23 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de 5-aminopiridina-2-carboxamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 10 mg (78% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,70 min; MS (ESIpos): m/z = 558 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,88 (brs, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,97-6,93 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,65-5,56 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,09 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

**Ejemplo 175**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



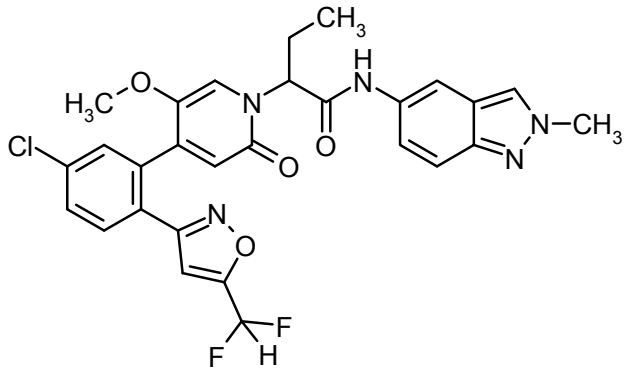
10 mg (0,023 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluorobenzamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 8 mg (59% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,77 min; MS (ESIneg): m/z = 573 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,80 (brs, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,62-5,54 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

**Ejemplo 176**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



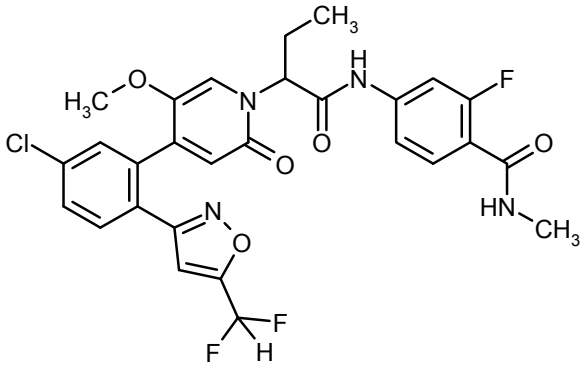
10 mg (0,022 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de 2-metil-2H-indazol-5-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 12 mg (90% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,81 min; MS (ESIpos): m/z = 568 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,37 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (t, 1H, parcialmente escondido), 7,32-7,26 (m, 2H, parcialmente escondido), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

**Ejemplo 177**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluoro-N-metilbenzamida (racemato)



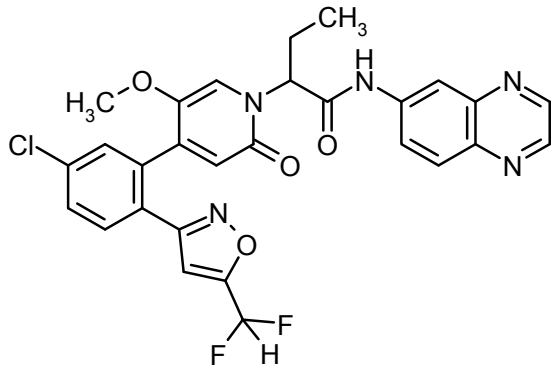
10 mg (23 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 6 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluoro-N-metilbenzamida se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 12 mg (86% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,84 min; MS (ESIpos): m/z = 589 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,79 (brs, 1H), 8,09-8,04 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,63-5,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

**Ejemplo 178**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanamida (racemato)



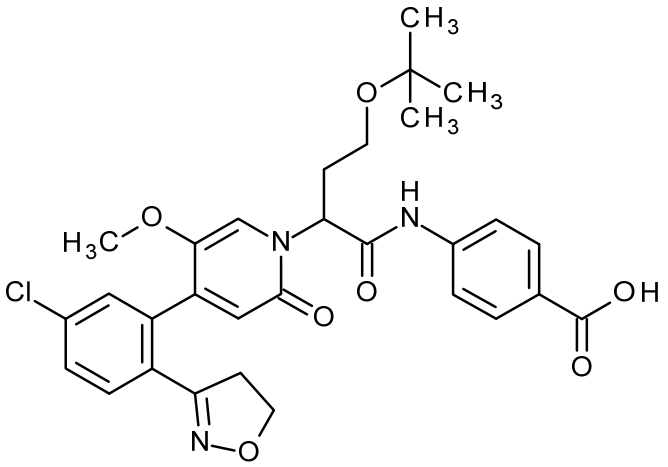
10 mg (23 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 5 mg (0,03 mmol, 1,5 eq.) de quinoxalina-6-amina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 8 mg (60% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,87 min; MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,94 (brs, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,33-7,32 (m, 1H, parcialmente escondido), 7,32 (t, 1H, parcialmente escondido), 6,97 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,71-5,64 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,27-2,12 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

**Ejemplo 179**

Ácido 4-[(4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]benzoico (racemato)



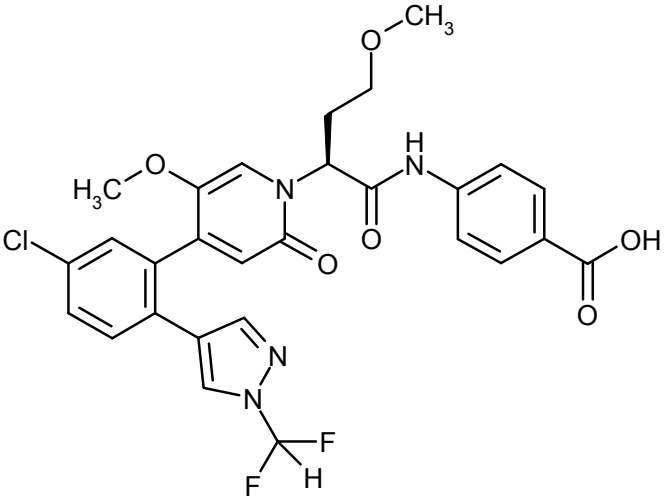
51 mg (0,086 mmol) de 4-[(4-terc-butoxi-2-{4-[5-cloro-2-(4,5-dihidro-1,2-oxazol-3-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]benzoato de metilo (racemato) se hicieron reaccionar con 0,86 ml de solución acuosa de hidróxido de litio (1M) en 2,48 ml de THF de acuerdo con el Método General 2. Rendimiento: 31 mg (62% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,82 min; MS (ESIpos): m/z = 582 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,74 (br, s,, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,40 (br, s,, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,40-3,10 (m, parcialmente escondido), 2,40-2,26 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

**Ejemplo 180**

Ácido 4-({(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)benzoico (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 32,6 mg de ácido 4-({2-[4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 86) proporcionó 3,3 mg del compuesto del título del Ejemplo 180

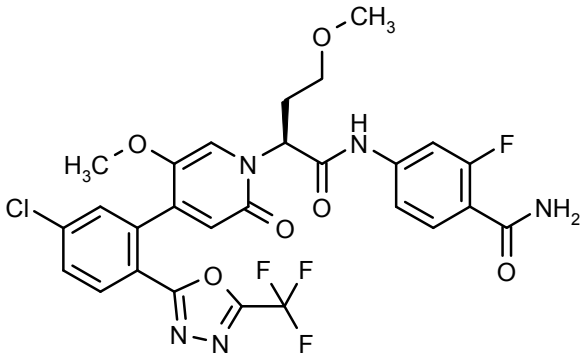
(enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 2,6 min; 100% ee, pureza 95%.

Método de separación: columna: Daicel Chiralcel OX-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 83%/etanol 17%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: OX 20 SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: dióxido de carbono 80%/etanol 20%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

**Ejemplo 181**

4-({(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-2-fluorobenzamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-2-fluorobenzamida (14,5 mg, 23 µmol) (racemato) (Ejemplo 74) proporcionó 3,4 mg del enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 2,8 min) y 2,0 mg del compuesto del título del Ejemplo 181 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 4,9 min; 98% ee.

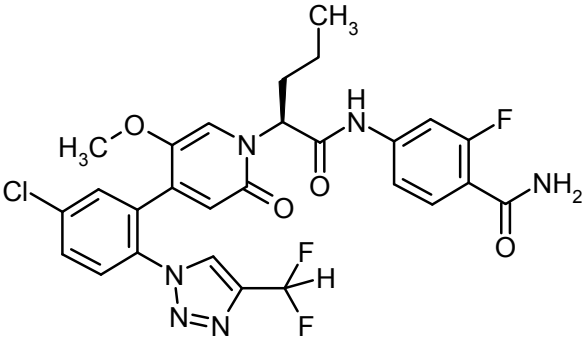
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 80%/metanol 20%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% metanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS (Método 10): $R_t$ = 1,76 min; MS (ESIneg): m/z = 622 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 182**

4-({(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoil}amino)-2-fluorobenzamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 85,8 mg de 4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato) (Ejemplo 121) proporcionó 39,3 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 2,3 min) y 32,5 mg del compuesto del título del Ejemplo 182 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 12,6 min; 100% ee.

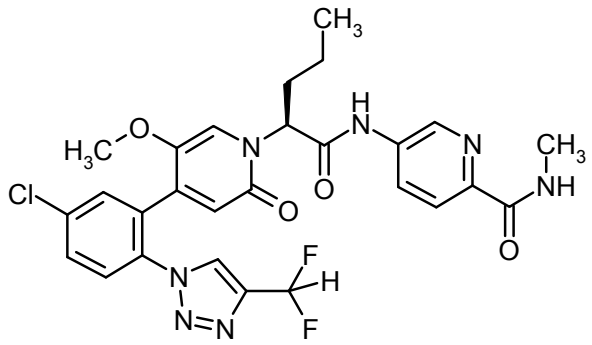
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AS-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AS SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 589 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 183**

5-({(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoil}amino)-N-metilpiridina-2-carboxamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 104 mg de 5-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoil}amino)-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato) (Ejemplo 124) proporcionó 43,4 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 4,6 min) y 36,2 mg del compuesto del título del Ejemplo 183 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 7,2 min; 100% ee.

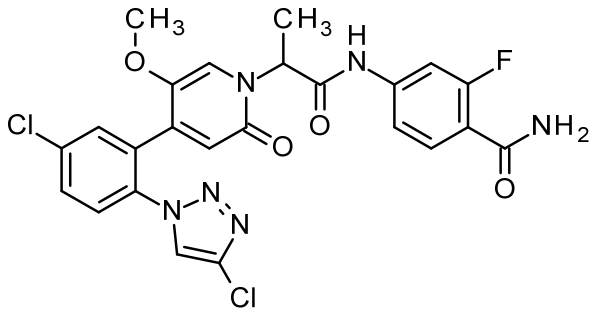
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak ID SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak ID SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 184**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



38,0 mg (0,093 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoico (racemato) y 18,6 mg (0,121 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 2,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 33,0 mg (65% de teoría)

De manera alternativa el compuesto se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

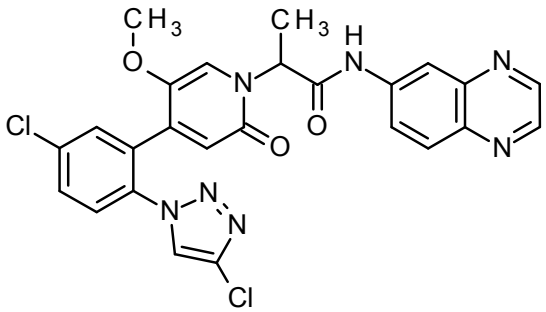
300 mg (86% pureza, 0,63 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoico (racemato) se disolvieron en 16,7 ml de piridina y luego se agregaron 600 µl (1,01 mmol) de anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% solución en acetato de etilo). La mezcla se calentó hasta 50°C y luego se agregaron 126 mg (0,82 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida. La mezcla de reacción se agitó 1 h adicional a 50 ºC y luego se llevó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 5 ml de acetonitrilo/agua (1:1) y se purificó por RP-HPLC preparativa (0,1% gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo). Rendimiento: 234 mg (68% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,68 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,81-7,60 (m, 5H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,55-5,46 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,64 (d, 3H).

**Ejemplo 185**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanamida (racemato)



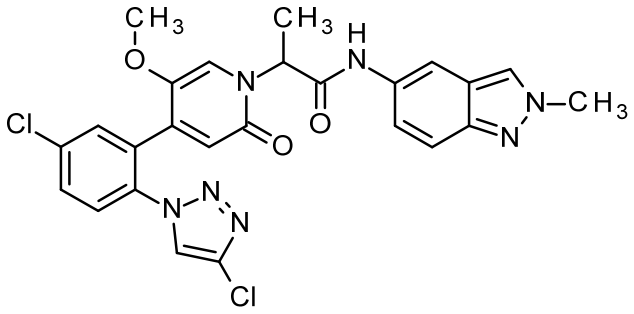
38,0 mg (0,093 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoico (racemato) y 17,5 mg (0,121 mmol) de quinoxalina-6-amina en 2,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 34,2 mg (69% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 536 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,84 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,82-7,71 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,64-5,55 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,70 (d, 3H).

**Ejemplo 186**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)propanamida (racemato)



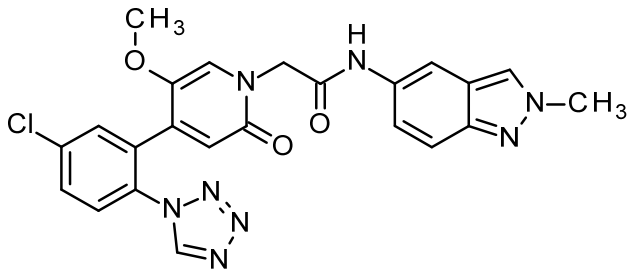
Rendimiento: 26,7 mg (52% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,85min; MS (ESIpos): m/z = 538 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,24 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,65-5,57 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,63 (d, 3H).

**Ejemplo 187**

2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)acetamida



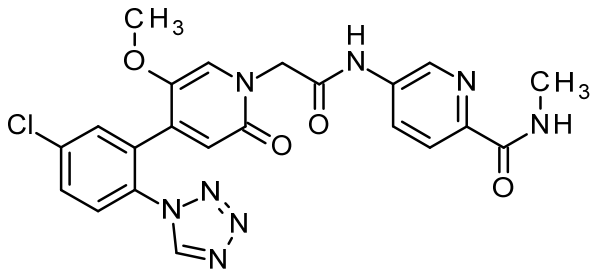
50,0 mg (0,138 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acético y 26,4 mg (0,180 mmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 3,7 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 19,3 mg (29% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,23 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,70 (br, s,, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

**Ejemplo 188**

5-[({4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acetil)amino]-N-metilpiridina-2-carboxamida



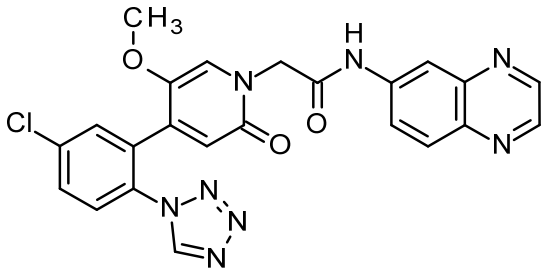
50,0 mg (0,138 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acético y 27,2 mg (0,180 mmol) de 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida en 3,7 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 26,5 mg (39% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,82 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,91-8,81 (m, 1H), 8,71-8,58 (m, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,75 (br, s,, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,80 (d, 3H).

**Ejemplo 189**

N-(Quinoxalin-6-il)-2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acetamida



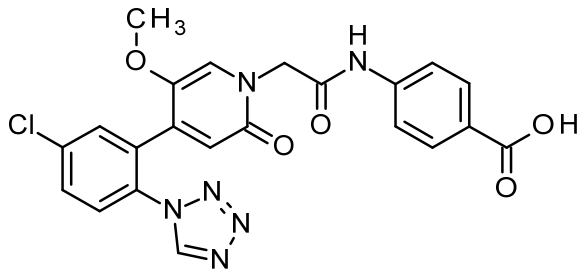
50,0 mg (0,138 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acético y 26,1 mg (0,180 mmol) de quinoxalina-6-amina en 3,7 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 32,3 mg (48% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 489 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,88 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,91-8,80 (m, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,80 (br, s,, 2H), 3,26 (s, 3H).

**Ejemplo 190**

Ácido 4-[({4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acetil)amino]benzoico



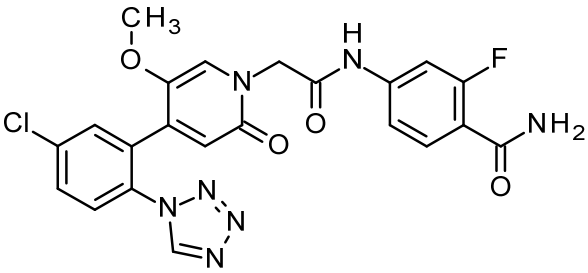
50,0 mg (0,138 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acético y 24,6 mg (0,180 mmol) de ácido 4-aminobenzoico en 3,7 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 16,2 mg (24% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 481 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,72 (br, s,, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,83 (s, 2H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,77-4,66 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).

**Ejemplo 191**

4-[({4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acetil)amino]-2-fluorobenzamida



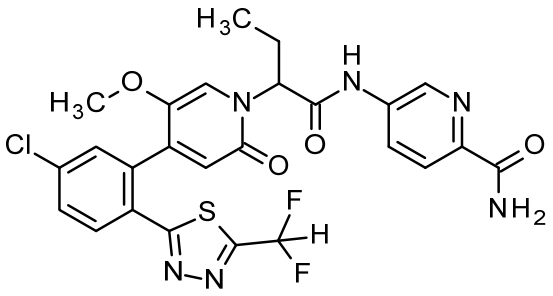
50,0 mg (0,138 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acético y 27,7 mg (0,180 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 3,7 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 15,5 mg (22% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,67 min; MS (ESIpos): m/z = 498 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,75 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,53 (br, s,, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,71 (br, s,, 2H), 3,24 (s, 3H).

**Ejemplo 192**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)piridina-2-carboxamida (racemato)



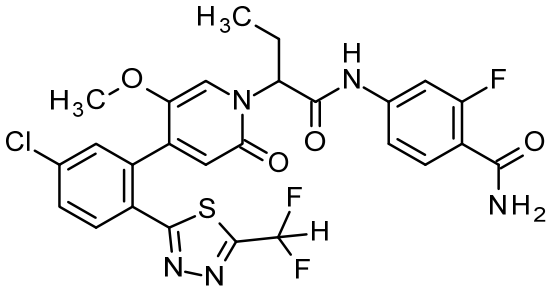
23 mg (50 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 10 mg (0,076 mmol, 1,5 eq.) de 5-aminopiridina-2-carboxamida en 0,25 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 23 mg (81% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,63 min; MS (ESIpos): m/z = 575 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,92 (brs, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,79-5,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,13 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

**Ejemplo 193**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



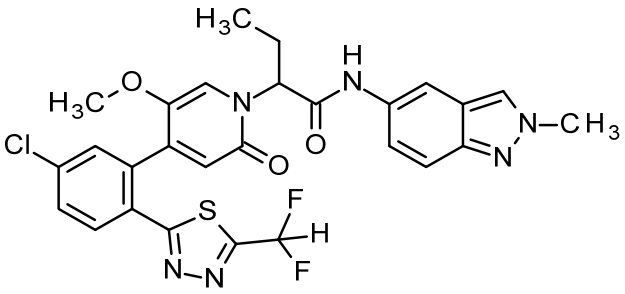
23,0 mg (0,050 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 12 mg (0,076 mmol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 0,25 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 22,0 mg (75% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,70 min; MS (ESIpos): m/z = 592 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,81 (brs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,73-7,64 (m, 3H), 7,59 (t, 1H, parcialmente escondido), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,68-5,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

**Ejemplo 194**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



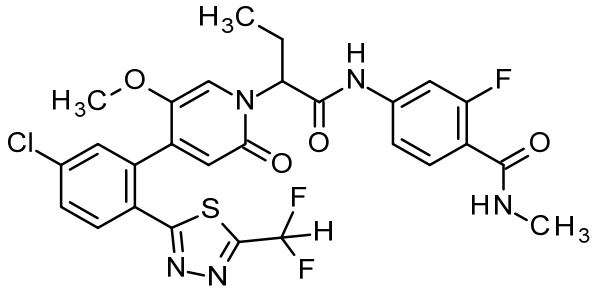
23,0 mg (0,050 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 11 mg (0,076 mmol, 1,5 eq.) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 0,25 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 23 mg (78% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 585 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,73-5,61 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,22-2,05 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

**Ejemplo 195**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluoro-N-metilbenzamida (racemato)



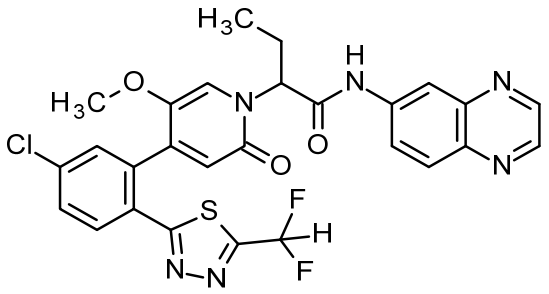
23 mg (0,050 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 13 mg (0,076 mmol) de 4-amino-2-fluoro-N-metilbenzamida en 0,25 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 23 mg (74% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,78 min; MS (ESIpos): m/z = 606 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,81 (brs, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,58 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,68-5,53 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

**Ejemplo 196**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(quinoxalin-6-il)butanamida (racemato)



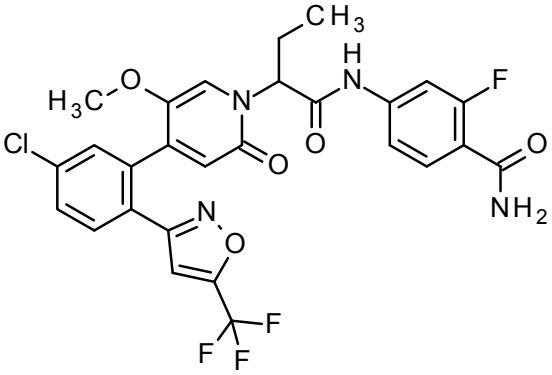
23 mg (0,050 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico y 11 mg (0,076 mmol) de quinoxalina-6-amina en 0,25 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 24 mg (83% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,80 min; MS (ESIpos): m/z = 583 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,97 (brs, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (t, 1H, parcialmente escondido), 7,37 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,81-5,56 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

**Ejemplo 197**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



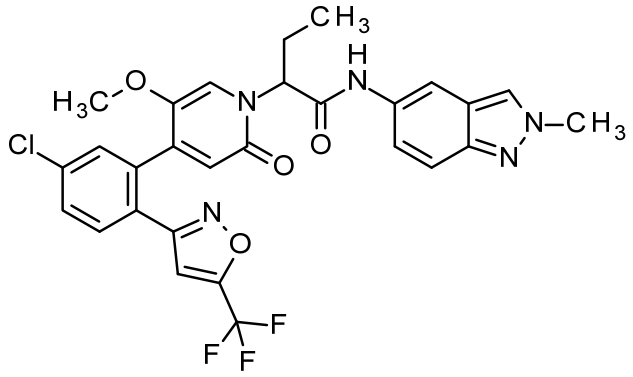
28 mg (61 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 14 mg (0,092 mmol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 0,34 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 34 mg (92% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,32 min; MS (ESIneg): m/z = 591 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,78 (brs, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73-7,62 (m, 4H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,61-5,51 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

**Ejemplo 198**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



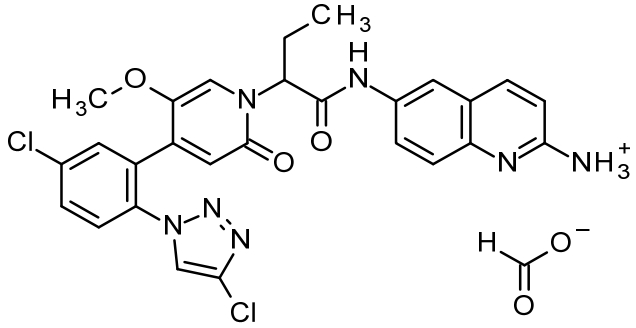
28 mg (61 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 14 mg (0,092 mmol, 1,5 eq.) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 0,34 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 33 mg (92% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,95 min; MS (ESIpos): m/z = 586 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,36 (brs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,20-2,02 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

**Ejemplo 199**

Formiato de 6-[(2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]quinolin-2-aminio (racemato)



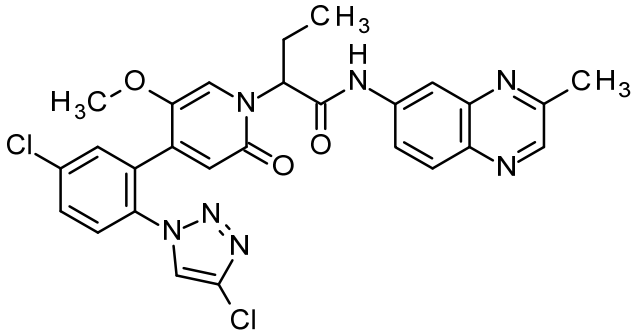
40 mg (95 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 23 mg (0,142 mmol, 1,5 eq.) de quinolina-2,6-diamina en 0,52 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 4 mg (7% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 564 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,46 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86-7,71 (m, 4H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,37 (brs, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,17-1,99 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

**Ejemplo 200**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(3-metilquinoxalin-6-il)butanamida (racemato)



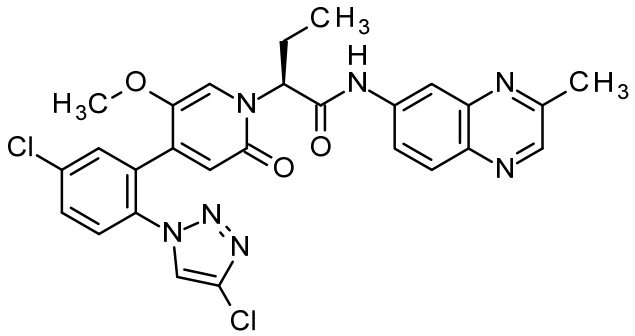
130 mg (307 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 73 mg (0,46 mmol, 1,5 eq.) de 3-metilquinoxalin-6-amina en 1,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 126 mg (73% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,23 min; MS (ESIneg): m/z = 562 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,87 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,83-7,72 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,67-5,57 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,23-2,05 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

**Ejemplo 201**

(S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(3-metilquinoxalin-6-il)butanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(3-metilquinoxalin-6-il)butanamida (114 mg, 0,202 mmol) (racemato) (Ejemplo 200) proporcionó 49 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 3,3 min) y 50 mg del compuesto del título del Ejemplo 201 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 6,4 min; 100% ee.

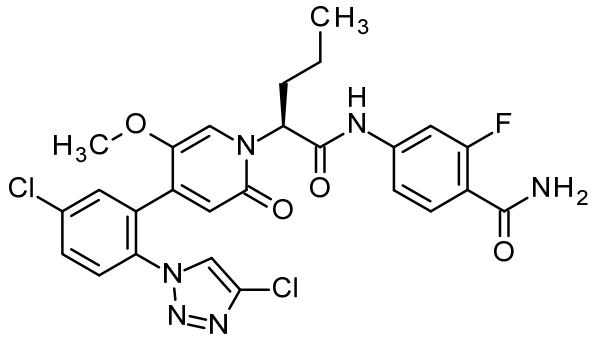
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 70 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS (Método 10): $R_t$ = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 564 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 202**

4-{[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}-2-fluorobenzamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 25 mg de 4-{[2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}pentanoil]amino}-2-fluorobenzamida (racemato) (Ejemplo 125) proporcionó 10,6 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 4,6 min) y 9,9 mg del compuesto del título (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 7,3 min; 100% ee.

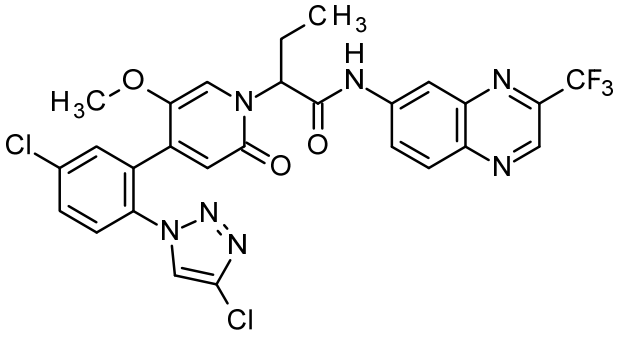
Método de separación: columna: Chiralpak AD-H SFC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 78%/etanol 22%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 70 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC-MS [Método 1]: $R_t$ = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 573 $[M+H]^+$

**Ejemplo 203**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[3-(trifluorometil)quinoxalin-6-il]butanamida (racemato)



20 mg (47 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 11 mg (0,052 mmol, 1,1 eq.) de 3-(trifluorometil)quinoxalin-6-amina en 0,23 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 24 mg (82% de teoría)

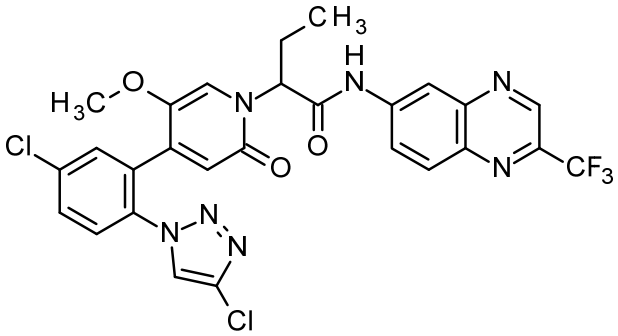
LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,43 min; MS (ESIneg): m/z = 616 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] =11,10 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,65-8,61 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 3,34

(s, 3H), 2,26-2,08 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

**Ejemplo 204**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[2-(trifluorometil)quinoxalin-6-il]butanamida (racemato)



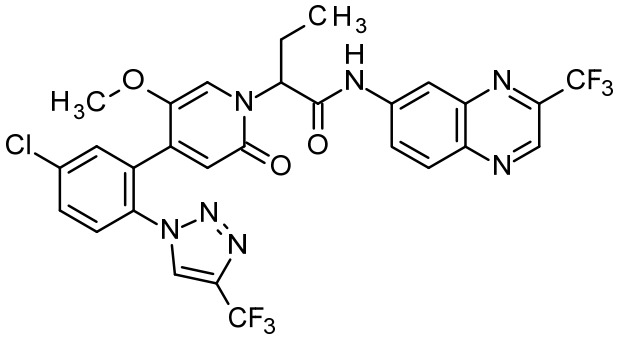
20 mg (47 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 11 mg (0,052 mmol, 1,1 eq.) de 2-(trifluorometil)quinoxalin-6-amina en 0,23 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 24 mg (82% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,43 min; MS (ESIneg): m/z = 616 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] =11,12 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,70-8,66 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,26-2,08 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

**Ejemplo 205**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[3-(trifluorometil)quinoxalin-6-il]butanamida (racemato)



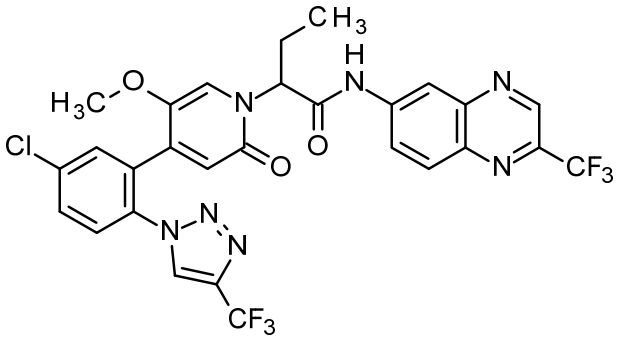
20 mg (31 µmol, 70% pureza) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 7 mg (0,034 mmol, 1,1 eq.) de 3-(trifluorometil)quinoxalin-6-amina en 0,15 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 17 mg (85% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,48 min; MS (ESIneg): m/z = 650 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] =11,08 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,66-5,58 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

**Ejemplo 206**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[2-(trifluorometil)quinoxalin-6-il]butanamida (racemato)



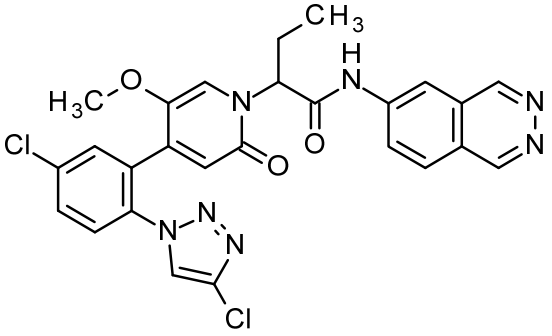
20 mg (31 µmol, 70% pureza) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 7 mg (0,034 mmol, 1,1 eq.) de 2-(trifluorometil)quinoxalin-6-amina en 0,15 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 17 mg (82% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,48 min; MS (ESIneg): m/z = 650 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] =11,11 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,69-8,66 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,88-7,78 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,66-5,58 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,24-2,09 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

**Ejemplo 207**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(ftalazin-6-il)butanamida (racemato)



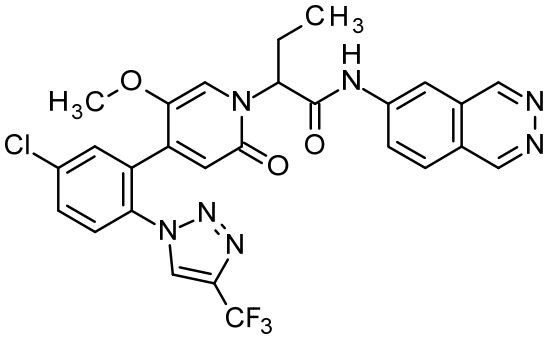
20 mg (47 µmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 9 mg (0,052 mmol, 1,1 eq.) de cloruro de ftalazin-6-aminio en 0,23 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 25 mg (96% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,10 min; MS (ESIneg): m/z = 548 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 11,06 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,66-5,59 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,24-2,06 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

**Ejemplo 208**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(ftalazin-6-il)butanamida (racemato)



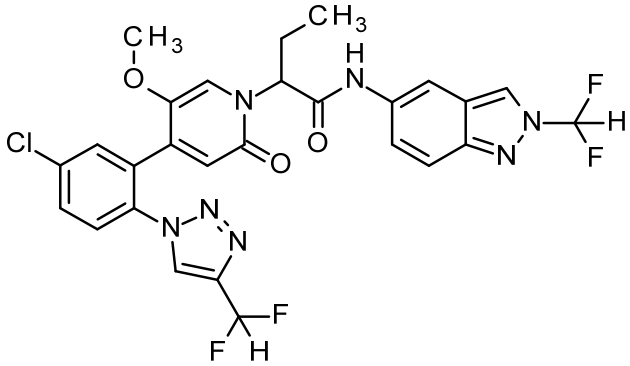
30 mg (46 µmol, 70% pureza) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 9 mg (0,051 mmol, 1,1 eq.) de cloruro de ftalazin-6-aminio en 0,23 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 16 mg (60% de teoría)

LC/MS [Método 8]: $R_t$ = 1,17 min; MS (ESIneg): m/z = 582 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 11,04 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,89-7,76 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,22-2,07 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

**Ejemplo 209**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[2-(difluorometil)-2H-indazol-5-il]butanamida (racemato)



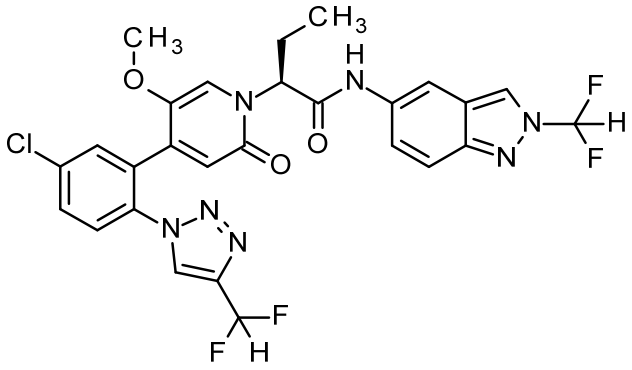
160,0 mg (80% pureza, 0,292 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 85,4 mg (90% pureza, 0,350 mmol) de 2-(difluorometil)-2H-indazol-5-amina clorhidrato en 2,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 138 mg (79% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,82 min; MS (ESIpos): m/z = 604 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,50 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,91 - 8,28 (m, 2H), 7,65 - 7,83 (m, 4H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,05 - 7,37 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,51 - 5,68 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,96 - 2,19 (m, 2H), 0,74 - 0,89 (m, 3H).

**Ejemplo 210**

(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[2-(difluorometil)-2H-indazol-5-il]butanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 127 mg de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[2-(difluorometil)-2H-indazol-5-il]butanamida (racemato) (Ejemplo 209) proporcionó 49 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 1,1 min) y 46 mg del compuesto del título (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 2,2 min; 100% ee.

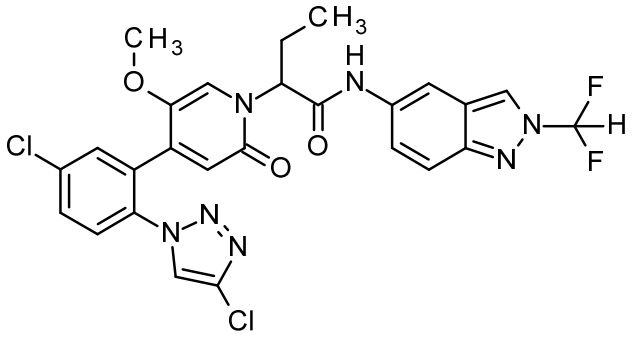
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,82 min; MS (ESIpos): m/z = 604 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 211**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[2-(difluorometil)-2H-indazol-5-il]butanamida (racemato)



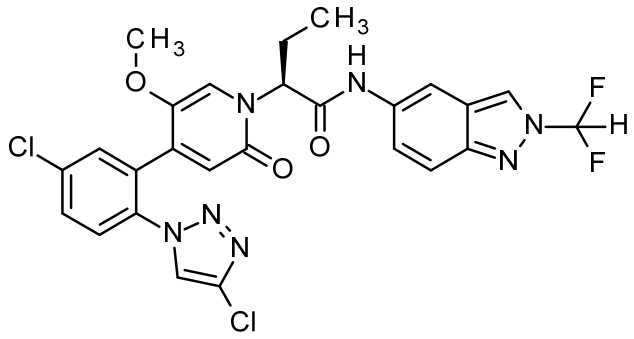
100,0 mg (0,236 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 69,2 mg (90% pureza, 0,284 mmol) de 2-(difluorometil)-2H-indazol-5-amina clorhidrato en 1,8 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 104 mg (75% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,84 min; MS (ESIpos): m/z = 588 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,92 - 8,29 (m, 2H), 7,66 - 7,83 (m, 4H), 7,42 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,56 - 5,66 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,99 - 2,20 (m, 2H), 0,78 - 0,89 (m, 3H).

**Ejemplo 212**

(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[2-(difluorometil)-2H-indazol-5-il]butanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 248 mg de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[2-(difluorometil)-2H-indazol-5-il]butanamida (racemato) (Ejemplo 211) proporcionó 98 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 3,8 min) y 97 mg del compuesto del título (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 8,4 min; 100% ee.

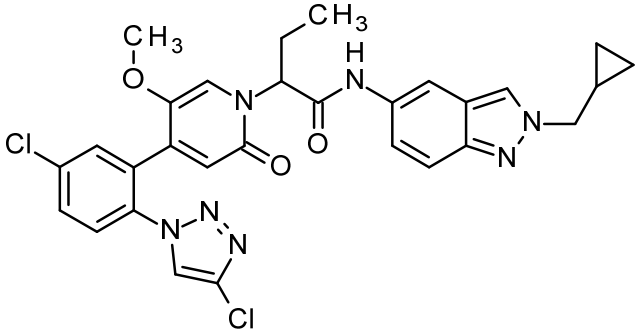
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 588 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 213**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-5-il]butanamida (racemato)



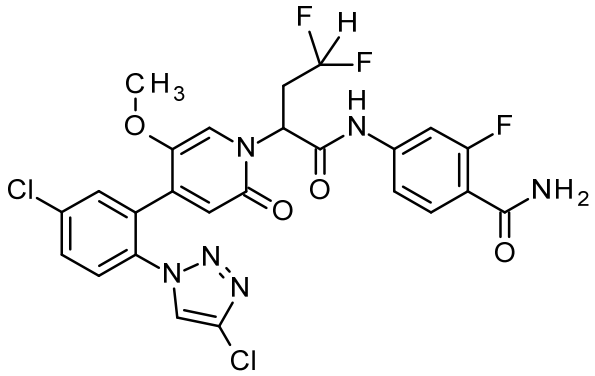
50,0 mg (0,118 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 37,3 mg (85% pureza, 0,142 mmol) de 2-(ciclopropilmetil)-2H-indazol-5-amina clorhidrato en 0,9 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 23 mg (31% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,85 min; MS (ESIpos): m/z = 592 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 - 8,14 (m, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 3H), 7,54 - 7,60 (m, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,57 - 5,65 (m, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,98 - 2,19 (m, 2H), 1,31 - 1,43 (m, 1H), 0,79 - 0,87 (m, 3H), 0,53 - 0,60 (m, 2H), 0,40 - 0,46 (m, 2H).

**Ejemplo 214**

4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4,4-difluorobutanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato)



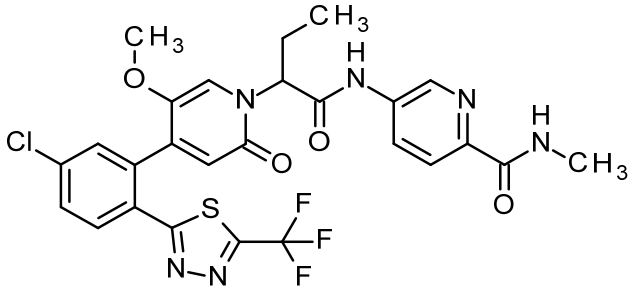
100,0 mg (0,218 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4,4-difluorobutanoico (racemato) y 43,6 mg (0,283 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 5,8 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 86 mg (67% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 595 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,65 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 2H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,86 - 6,20 (m, 1H), 5,73 - 5,84 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,69 - 2,87 (m, 2H).

**Ejemplo 215**

5-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-N-metilpiridina-2-carboxamida (racemato)



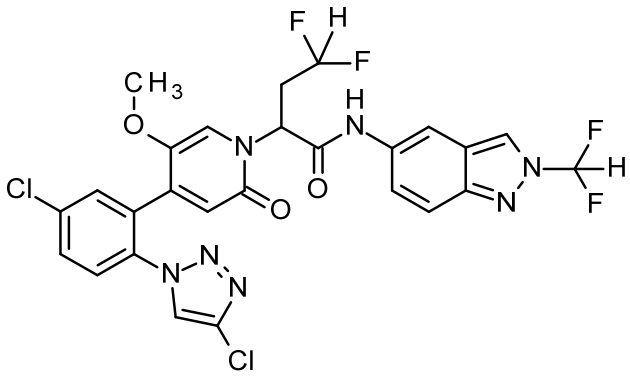
52,0 mg (0,110 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 24,9 mg (0,165 mmol) of 5-amino-N-metilpiridina-2-carboxamida in 0,9 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 51 mg (77% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 607 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,76 - 11,01 (m, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,61 - 8,71 (m, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,51 - 5,72 (m, 1H), 3,33 - 3,36 (m, 3H), 2,77 - 2,83 (m, 3H), 2,13 - 2,26 (m, 2H), 0,80 - 0,95 (m, 3H).

**Ejemplo 216**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[2-(difluorometil)-2H-indazol-5-il]-4,4-difluorobutanamida (racemato)



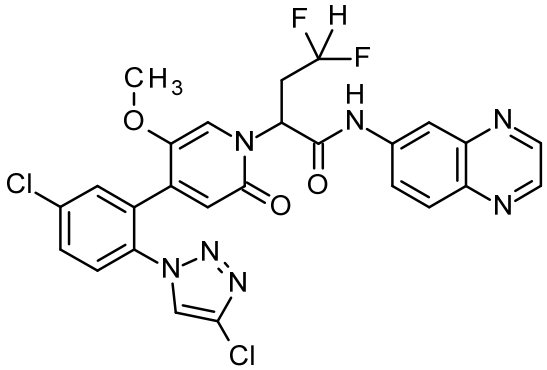
100,0 mg (0,218 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4,4-difluorobutanoico (racemato) y 63,4 mg (0,283 mmol) de 2-(difluorometil)-2H-indazol-5-amina clorhidrato en 5,8 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 75 mg (55% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 624 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,45 - 10,54 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 - 8,25 (m, 2H), 7,69 - 7,82 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,81 - 6,20 (m, 2H), 3,3 (s, partly covered by solvent signal), 2,72 - 2,90 (m, 2H).

**Ejemplo 217**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4,4-difluoro-N-(quinoxalin-6-il)butanamida (racemato)



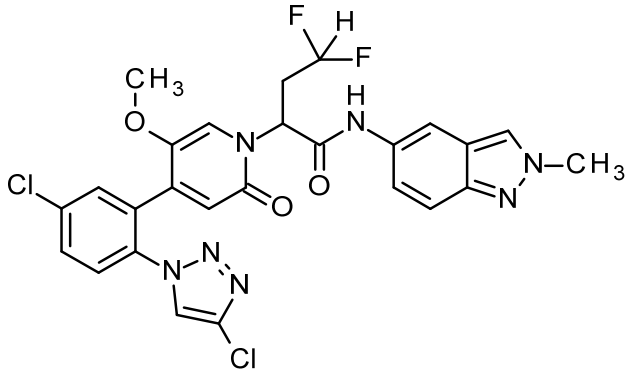
100,0 mg (0,218 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4,4-difluorobutanoico (racemato) y 41,1 mg (0,283 mmol) de quinoxalin-6-amina en 5,8 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 34 mg (27% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 586 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,82 (br s, 1H), 8,88 - 8,93 (m, 1H), 8,83 - 8,86 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 - 8,53 (m, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 1H), 7,70 - 7,83 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,82 - 6,23 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,76 - 2,93 (m, 2H).

**Ejemplo 218**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4,4-difluoro-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



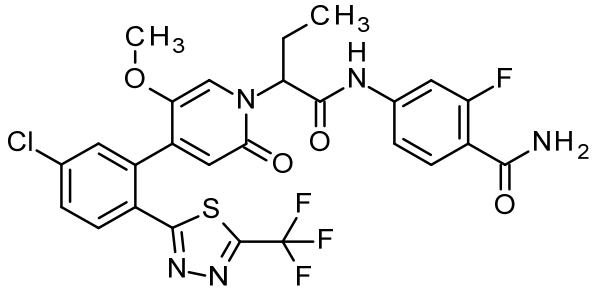
100,0 mg (0,218 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4,4-difluorobutanoico (racemato) y 41,7 mg (0,283 mmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 5,8 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 40 mg (30% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,65 min; MS (ESIpos): m/z = 588 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,27 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 2H), 7,68 - 7,73 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,81 - 6,20 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,69 - 2,86 (m, 2H).

**Ejemplo 219**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



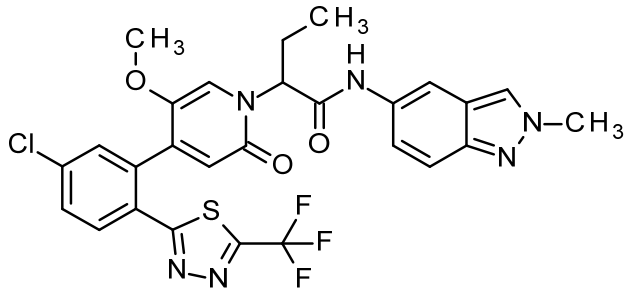
52,0 mg (0,110 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 25,4 mg (0,165 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida en 0,9 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 40 mg (60% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 610 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,81 (br s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 3H), 7,49 - 7,58 (m, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,60 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,10 - 2,23 (m, 2H), 0,82 - 0,94 (m, 3H).

**Ejemplo 220**

2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



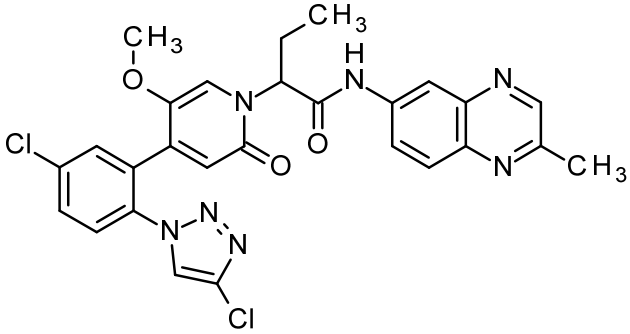
52,0 mg (0,110 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 21,0 mg (0,143 mmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 2,9 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 50 mg (76% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 603 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,38 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 2H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,67 (br s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,06 - 2,23 (m, 2H), 0,80 - 0,96 (m, 3H).

**Ejemplo 221**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metilquinoxalin-6-il)butanamida (racemato)



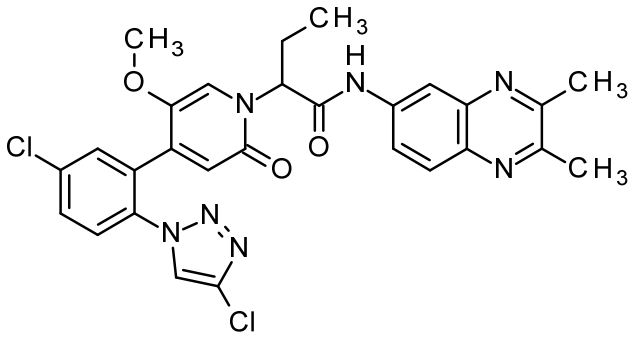
50,0 mg (0,118 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 28,2 mg (0,177 mmol) de 2-metilquinoxalin-6-amina en 1,8 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 11 mg (16% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 564 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,58 - 5,66 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,05 - 2,26 (m, 2H), 0,82 - 0,91 (m, 3H).

**Ejemplo 222**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2,3-dimetilquinoxalin-6-il)butanamida (racemato)



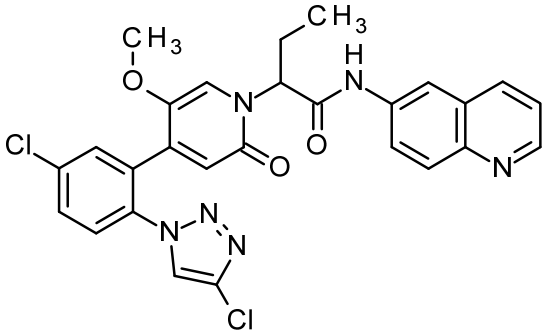
33,0 mg (0,078 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 20,3 mg (0,117 mmol) de 2,3-dimetilquinoxalin-6-amina en 0,6 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 31 mg (69% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 578 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,86 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,58 - 5,67 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,65 (d, 6H), 2,05 - 2,22 (m, 2H), 0,81 - 0,89 (m, 3H).

**Ejemplo 223**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(quinolin-6-il)butanamida (racemato)



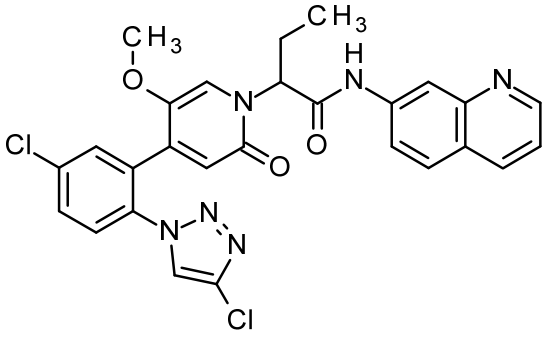
33,0 mg (0,078 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 16,9 mg (0,117 mmol) de quinolin-6-amina en 0,6 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 22 mg (51% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 549 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,76 (s, 1H), 8,77 - 8,82 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 - 8,43 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72 - 7,86 (m, 4H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,60 - 5,69 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,03 - 2,25 (m, 2H), 0,81 - 0,90 (m, 3H).

**Ejemplo 224**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(quinolin-7-il)butanamida (racemato)



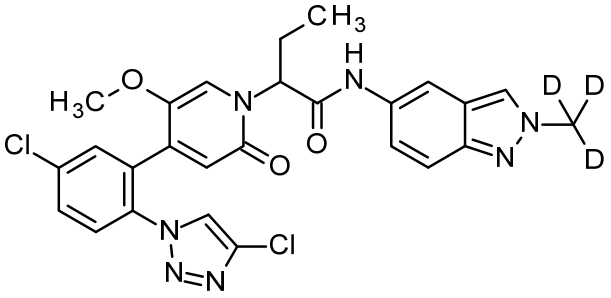
33,9 mg (0,080 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 17,3 mg (0,120 mmol) de quinolin-7-amina en 0,7 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 23 mg (52% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,51 min; MS (ESIpos): m/z = 549 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,77 (s, 1H), 8,82 - 8,88 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 - 8,45 (m, 1H), 8,27 - 8,33 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 4H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,59 - 5,68 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,04 - 2,23 (m, 2H), 0,80 - 0,91 (m, 3H).

**Ejemplo 225**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[2-(trideutero)metil-2H-indazol-5-il]butanamida (racemato)



100,0 mg (0,236 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 35,5 mg (0,236 mmol) de 2-(trideutero)metil-2H-indazol-6-amina en 1,8 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 54 mg (40% de teoría)

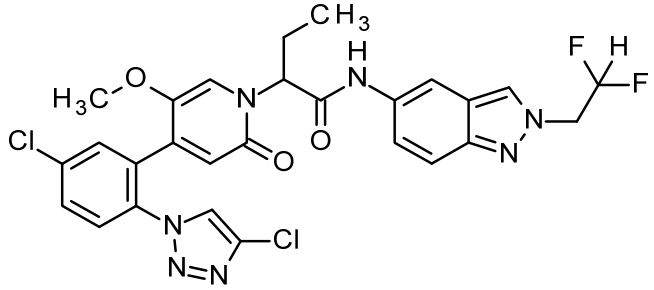
LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08 -

8,15 (m, 1H), 7,71 - 7,83 (m, 3H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,51 - 5,66 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,98 - 2,19 (m, 2H), 0,75 - 0,88 (m, 3H).

**Ejemplo 226**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[2-(2,2-difluoroetil)-2H-indazol-5-il]butanamida (racemato)



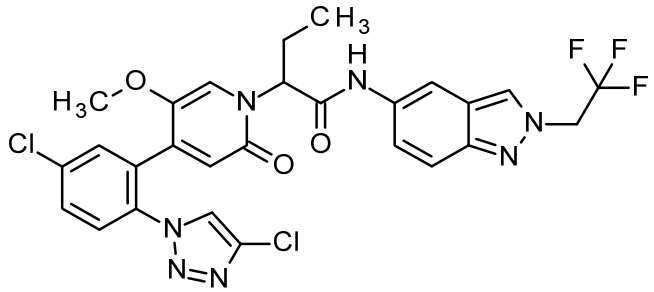
100,0 mg (0,236 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 46,6 mg (0,236 mmol) de 2-(2,2-difluoroetil)-2H-indazol-5-amina en 1,8 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 33 mg (21% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 602 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,40 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,35 - 6,68 (m, 2H), 5,56 - 5,65 (m, 1H), 4,87 - 4,98 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,98 - 2,18 (m, 2H), 0,79 - 0,87 (m, 3H).

**Ejemplo 227**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-il]butanamida (racemato)



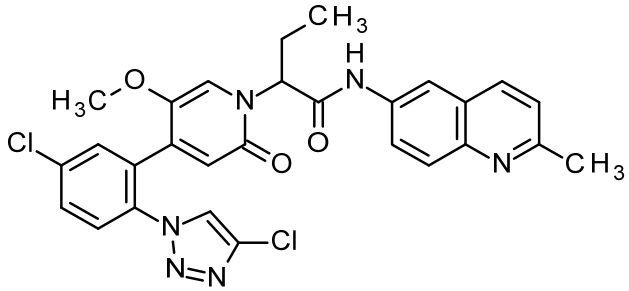
100,0 mg (0,236 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 50,8 mg (0,236 mmol) de 2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-5-amina en 1,8 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 35 mg (23% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 620 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,42 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,61 (dd, 1H), 5,45 (q, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,98 - 2,18 (m, 2H), 0,78 - 0,90 (m, 3H).

**Ejemplo 228**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metilquinolin-6-il)butanamida (racemato)



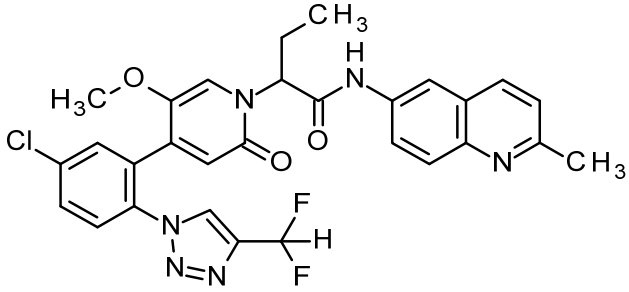
150,0 mg (0,354 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 84,1 mg (0,532 mmol) de 2-metilquinolin-6-amina en 2,9 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 41 mg (20% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 563 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,69 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,71 - 7,82 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,02 - 2,22 (m, 2H), 0,81 - 0,88 (m, 3H).

**Ejemplo 229**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metilquinolin-6-il)butanamida (racemato)



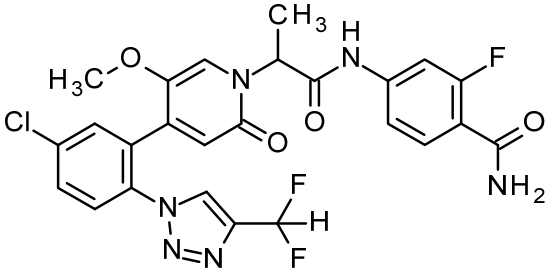
150,0 mg (0,342 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 81,1 mg (0,513 mmol) de 2-metilquinolin-6-amina en 2,8 ml de piridina se hicieron reaccionar a 50°C de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 40 mg (20% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 579 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,69 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,29 - 8,35 (m, 1H), 8,11 - 8,20 (m, 1H), 7,84 - 7,91 (m, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 4H), 7,08 - 7,41 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 5,56 - 5,68 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,99 - 2,22 (m, 2H), 0,80 - 0,89 (m, 3H).

**Ejemplo 230**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



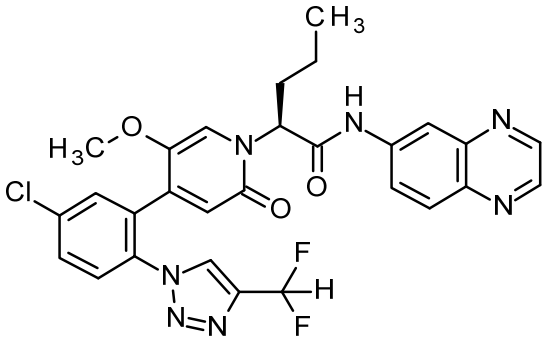
400 mg (0,94 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) se disolvieron en 24,9 ml de piridina y luego se agregaron 896 µl (1,51 mmol) de anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% solución en acetato de etilo). La mezcla se calentó hasta 50°C y luego se agregaron 189 mg (1,22 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida. La mezcla de reacción se agitó 1 h adicional a 50 ºC y luego se llevó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 5 ml de acetonitrilo/agua (1:1) y se purificó por RP-HPLC preparativa (0,1% gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo). Rendimiento: 229 mg (43% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 561 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,68 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75 - 7,83 (m, 2H), 7,59 - 7,73 (m, 3H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,07 - 7,15 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,45 - 5,57 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,63 (d, 3H).

**Ejemplo 231**

(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(quinoxalin-6-il)pentanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 96 mg de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(quinoxalin-6-il)pentanamida (racemato) proporcionó 40,5 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 9,6 min) y 40 mg del compuesto del título (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 16,1 min; 100% ee.

Método de separación: columna: Chiralpak AD-H SFC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 50 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

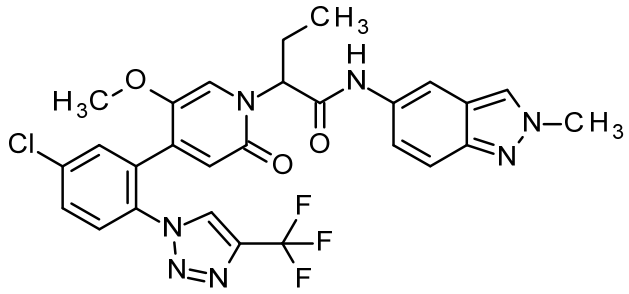
Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC-MS [Método 10]: $R_t$ = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 580 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): $\delta$ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,82-7,78 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,37-7,07 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,72 (br dd, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

**Ejemplo 232**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



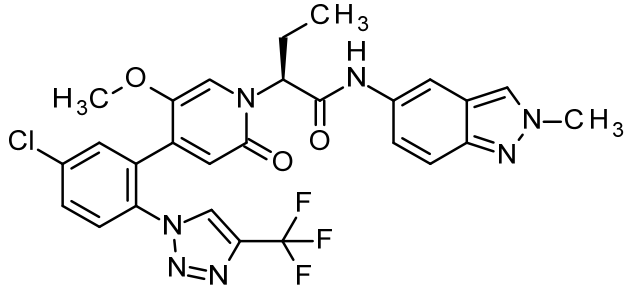
86,0 mg (188 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 42,4 mg (282 µmol) de 2-metil-2H-indazol-5-amina en 1,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 87 mg (77% de teoría)

LC-MS [Método 1]: $R_t$ = 0,94 min; MS (ESIneg): m/z = 584 $[M-H]^-$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,34 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,59 (dd, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,15-1,97 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

**Ejemplo 233**

(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 84 mg de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato) proporcionó 29 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 2,8 min) y 31 mg del compuesto del título (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 4,7 min; 100% ee.

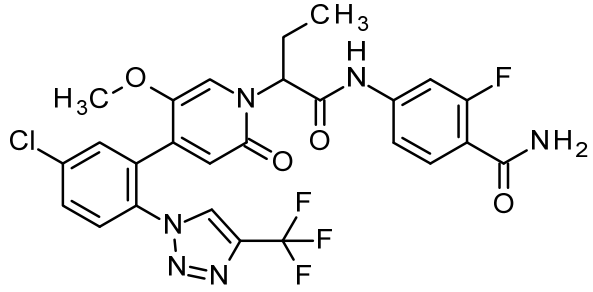
Método de separación: columna: Chiralpak AD-H SFC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 75%/etanol 25%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 75% dióxido de carbono, 25% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC-MS [Método 1]: $R_t$ = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

**Ejemplo 234**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



86,0 mg (188 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 44,9 mg (282 µmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida se mezclaron en 1,5 ml de piridina. 336 µl (0,57 mmol) de anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% solución en acetato de etilo) se agregaron luego gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó 30 min adicionales a 50°C. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y luego se purificó por RP-HPLC preparativa (0,1% de gradiente ácido fórmico/acetonitrilo). Rendimiento: 60 mg (54% de teoría)

De manera alternativa el compuesto se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

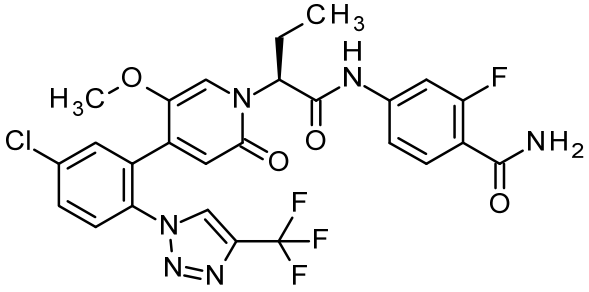
1,00 g (73% pureza, 1,60 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) se disolvieron en 13,1 ml de piridina y se agregó 1,52 ml (2,56 mmol) de anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% solución en acetato de etilo). La mezcla se calentó hasta 40°C y luego se agregaron 0,32 g (2,08 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida. La mezcla de reacción se agitó 15 min adicionales a 40°C y luego se concentró inmediatamente a presión reducida. El residuo se absorbió en 10 ml de acetonitrilo, se acidificó con 3 ml de ácido clorhídrico (1M) y luego se purificó por RP-HPLC preparativa (0,1% de gradiente ácido fórmico/acetonitrilo). Rendimiento: 794 mg (84% de teoría)

LC-MS [Método 1]: $R_t$ = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 593 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,76 (br s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

**Ejemplo 235**

4-({(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 63 mg de 4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato) proporcionó 25 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 2,6 min) y 26 mg del compuesto del título (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 3,6 min; 100% ee.

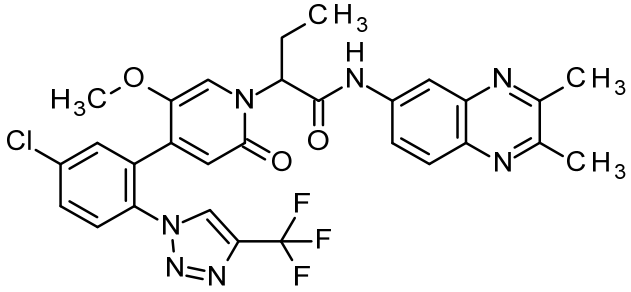
Método de separación: columna: Chiralpak AD-H SFC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 75%/etanol 25%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 75% dióxido de carbono, 25% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC-MS [Método 1]: $R_t$ = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 593 $[M+H]^+$

**Ejemplo 236**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2,3-dimetilquinoxalin-6-il)butanamida (racemato)



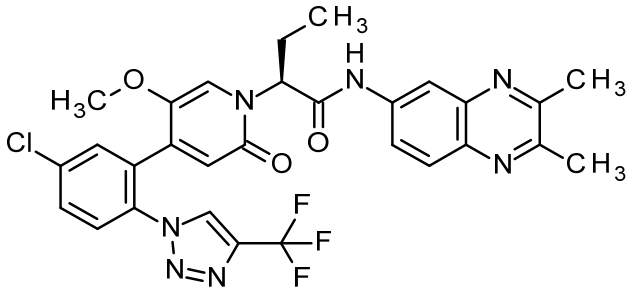
86,0 mg (188 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 48,9 mg (282 µmol) de 2,3-dimetilquinoxalin-6-amina en 1,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 100 mg (87% de teoría)

LC-MS [Método 1]: $R_t$ = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 612 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,78 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 3H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,61 (dd, 1H), 3,29-3,27 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,20-2,05 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

**Ejemplo 237**

(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2,3-dimetilquinoxalin-6-il)butanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 88 mg de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2,3-dimetilquinoxalin-6-il)butanamida (racemato) proporcionó 34 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 2,9 min) y 34 mg del compuesto del título (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 6,1 min; 100% ee.

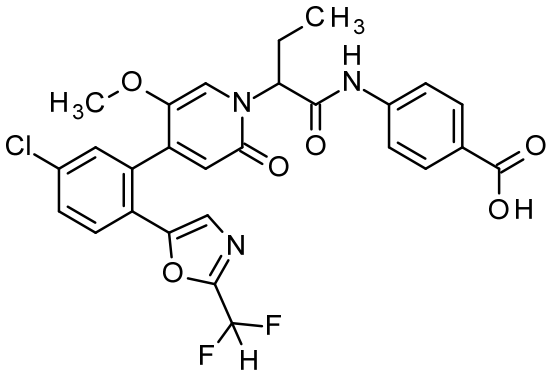
Método de separación: columna: Chiralpak AD-H SFC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 75%/etanol 25%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 75% dióxido de carbono, 25% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC-MS [Método 1]: $R_t$ = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 612 $[M+H]^+$

**Ejemplo 238**

Ácido 4-({2-[4-{5-cloro-2-[2-(difluorometil)-1,3-oxazol-5-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)benzoico (racemato)



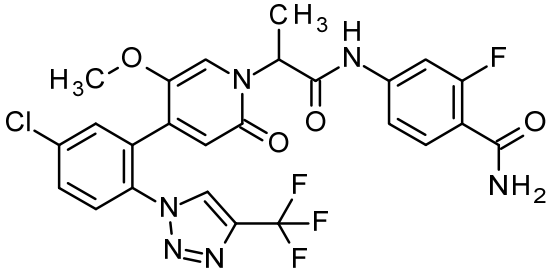
50,0 mg (114 µmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[2-(difluorometil)-1,3-oxazol-5-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 16,4 mg (120 µmol) de ácido 4-aminobenzoico en 0,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 40 mg (63% de teoría)

LC-MS [Método 10]: $R_t$ = 1,77 min; MS (ESIpos): m/z = 558 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 12,75 (br s, 1H), 10,75 (br s, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,71-5,60 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,23-2,07 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

**Ejemplo 239**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



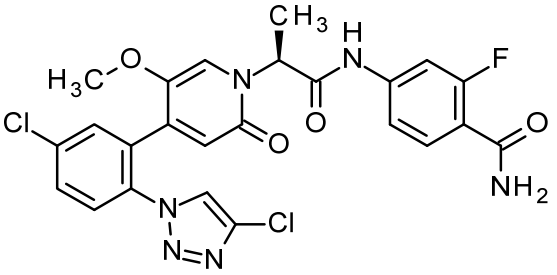
400 mg (90% puro, 0,81 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico se disolvieron en 21,5 ml de piridina y se agregó posteriormente 0,77 ml de anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% solución en acetato de etilo). La mezcla de reacción se calentó hasta 40°C y luego se agregó 163 mg (1,06 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida. Luego de la adición, la mezcla se agitó otros 25 min a 40°C, luego se llevó hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en 10 ml de acetonitrilo, se acidificó con ácido clorhídrico 1M y luego se purificó por RP-HPLC preparativa (0,1% de gradiente ácido fórmico/acetonitrilo). Rendimiento: 231 mg (49% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 579 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,67 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,59 - 7,72 (m, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,46 - 5,56 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,63 (d, 3H).

**Ejemplo 240**

4-{[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoil]amino}-2-fluorobenzamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 38 mg de 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato) (Ejemplo 184) proporcionó 4,7 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 1,9 min) y 4,8 mg del compuesto del título (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 5,2 min; 100% ee.

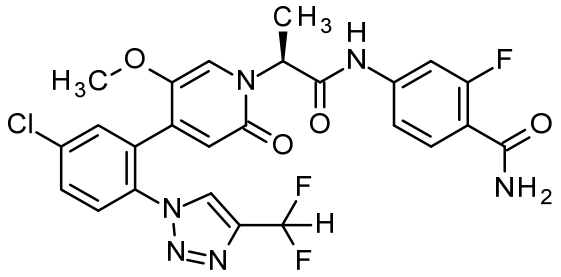
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 75%/etanol 25%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,49 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 241**

4-({(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)-2-fluorobenzamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 229 mg de 4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato) (Ejemplo 230) proporcionó 93 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 2,3 min) y 92 mg del compuesto del título (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 4,2 min; 100% ee.

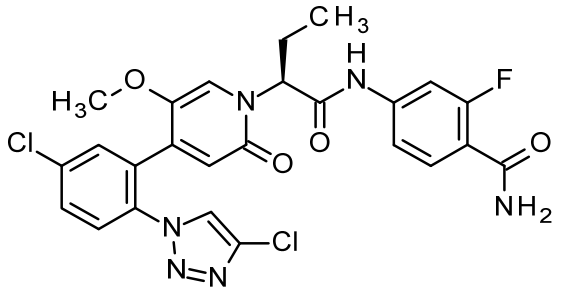
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 80%/etanol 20%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 75% dióxido de carbono, 25% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 242**

4-{[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil]amino}-2-fluorobenzamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 170 mg de 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoil)amino]-2-fluorobenzamida (racemato) (Ejemplo 171) proporcionó 68 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 1,3 min) y 68 mg del compuesto del título (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 1,6 min; 100% ee.

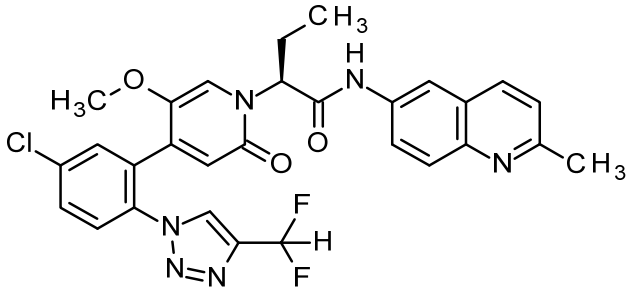
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 75%/etanol 25%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,59 min; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 243**

(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metilquinolin-6-il)butanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 110 mg de 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-metilquinolin-6-il)butanamida (racemato) (Ejemplo 229) proporcionó 44 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 1,6 min) y 42 mg del compuesto del título del Ejemplo 243 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 3,5 min; 100% ee.

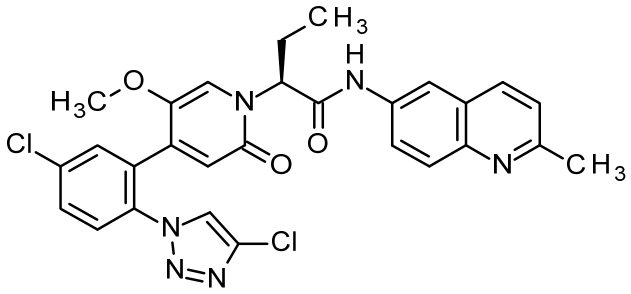
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AZ SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 60% dióxido de carbono, 40% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,41 min; MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 244**

(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metilquinolin-6-il)butanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 75 mg de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metilquinolin-6-il)butanamida (racemato) (Ejemplo 228) proporcionó 31 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 2,4 min) y 27 mg del compuesto del título del Ejemplo 244 (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 6,6 min; 100% ee.

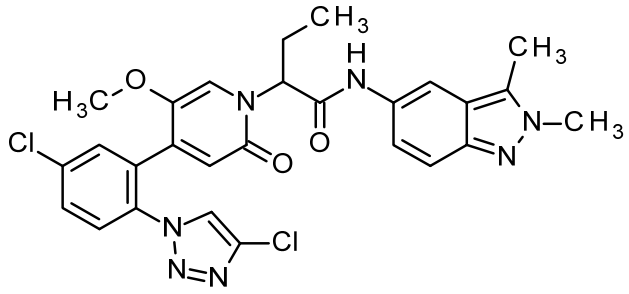
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 70%/etanol 30%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AZ SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 60% dióxido de carbono, 40% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,43 min; MS (ESIpos): m/z = 563 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 245**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



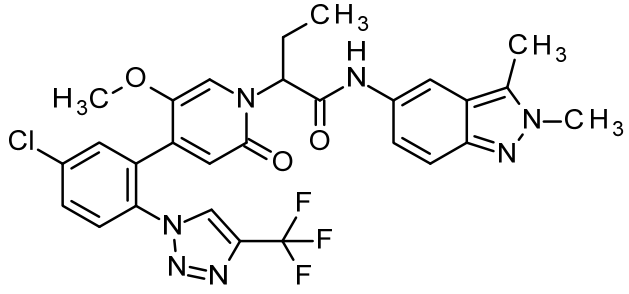
50,0 mg (70% pureza, 0,12 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 28,6 mg (0,18 mmol) de 2,3-dimetil-2H-indazol-5-amina en 0,98 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 50 mg (74% de teoría)

LC-MS [Método 10]: $R_t$ = 1,69 min; MS (ESIneg): m/z = 566 $[M-H]^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,32 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,82-7,71 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,20-1,96 (m, 2H), 0,90-0,79 (m, 3H).

**Ejemplo 246**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



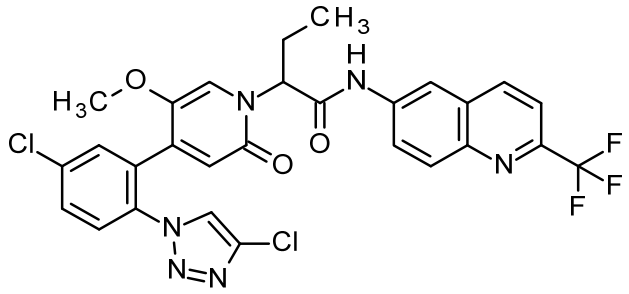
60,0 mg (70% pureza, 0,09 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 22,2 mg (0,14 mmol) de 2,3-dimetil-2H-indazol-5-amina en 0,76 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 51 mg (55% de teoría)

LC-MS [Método 10]: $R_t$ = 1,80 min; MS (ESIneg): m/z = 600 $[M-H]^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,31 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,63-5,54 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,18-1,96 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 3H).

**Ejemplo 247**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[2-(trifluorometil)quinolin-6-il]butanamida (racemato)



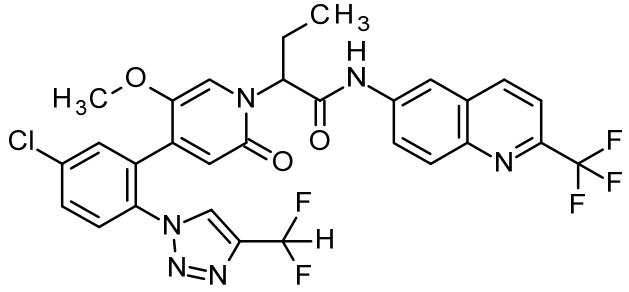
110,0 mg (0,26 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 82,7 mg (0,39 mmol) de 2-(trifluorometil)quinolin-6-amina en 2,2 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 125 mg (77% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,15 min; MS (ESIneg): m/z = 615 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,93 (s, 1H), 8,62 - 8,68 (m, 2H), 8,57 - 8,61 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,89 - 7,99 (m, 2H), 7,73 - 7,83 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,59 - 5,70 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,05 - 2,25 (m, 2H), 0,82 - 0,91 (m, 3H).

**Ejemplo 248**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[2-(trifluorometil)quinolin-6-il]butanamida (racemato)



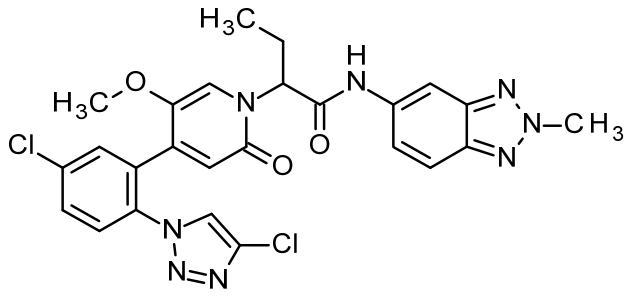
110,0 mg (0,25 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 79,8 mg (0,38 mmol) de 2-(trifluorometil)quinolin-6-amina en 2,1 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 106 mg (66% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 2,12 min; MS (ESIpos): m/z = 633 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,93 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,55 - 8,60 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,88 - 8,00 (m, 2H), 7,72 - 7,82 (m, 3H), 7,06 - 7,38 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,58 - 5,68 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,04 - 2,23 (m, 2H), 0,79 - 0,91 (m, 3H).

**Ejemplo 249**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-metil-2H-benzotriazol-5-il)butanamida (racemato)



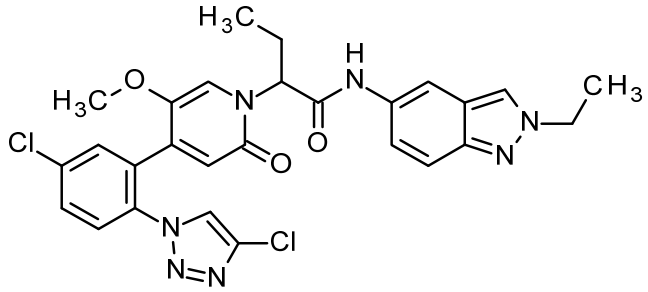
100 mg (0,22 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) se disolvieron en 5 ml de piridina y posteriormente se agregaron 0,52 ml de anhídrido propilfosfónico (T3P. 50% solución en acetato de etilo). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C y luego se agregó 42 mg (0,28 mmol) de 2-metil-2H-benzotriazol-5-amina. Luego de la adición, la mezcla se agitó durante una hora a 50°C, luego se llevó hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 30% B; 4,5 min 50% B; 11,5 min 70% B; 12 min 100% B; 14,75 min 30% B; flujo: 50 ml/min). Rendimiento: 90 mg (75% de teoría)

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 553 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,60 (dd, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,19-2,05 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

**Ejemplo 250**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-etil-2H-indazol-5-il)butanamida (racemato)



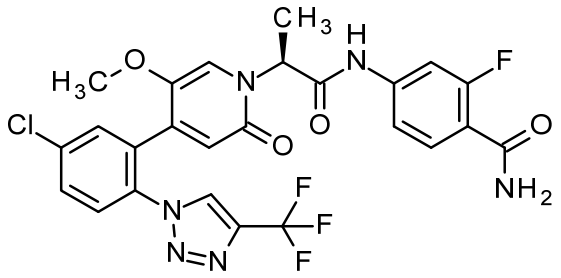
100 mg (0,22 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) se disolvieron en 5 ml de piridina y posteriormente se agregaron 0,52 ml de anhídrido propilfosfónico (T3P. 50% solución en acetato de etilo). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C y luego se agregó 46 mg (0,28 mmol) de 2-etil-2H-indazol-5-amina. Luego de la adición, la mezcla se agitó durante una hora a 50°C, luego se llevó hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18 10 µm 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 30% B; 4,5 min 50% B; 11,5 min 70% B; 12 min 100% B; 14,75 min 30% B; flujo: 50 ml/min). Rendimiento: 95 mg (77% de teoría)

LC/MS [Método 19]: $R_t$ = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 566 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm]= 10,36 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,60 (dd, 1H), 4,41 (q, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,49 (t, 3H), 0,83 (t, 3H).

**Ejemplo 251**

4-({(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)-2-fluorobenzamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 230 mg de 4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato) (Ejemplo 239) proporcionó 106 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 1,0 min) y 96 mg del compuesto del título (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 1,8 min; 100% ee.

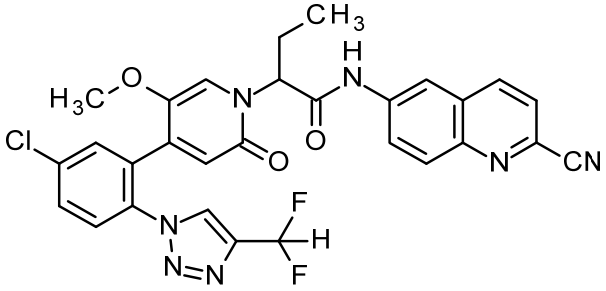
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 80%/etanol 20%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 70% dióxido de carbono, 30% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,62 min; MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 252**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(2-cianoquinolin-6-il)butanamida (racemato)



100,0 mg (0,23 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 57,8 mg (0,34 mmol) de 6-aminoquinolina-2-carbonitrilo en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 82 mg (61% de teoría)

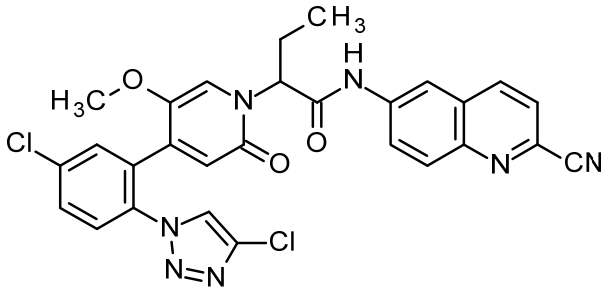
LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,92 min; MS (ESIpos): m/z = 590 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,97 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,61-8,54 (m, 2H),

8,12 (d, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,38-7,08 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,67-5,58 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 2H), 0,87-0,80 (m, 3H).

**Ejemplo 253**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-(2-cianoquinolin-6-il)butanamida (racemato)



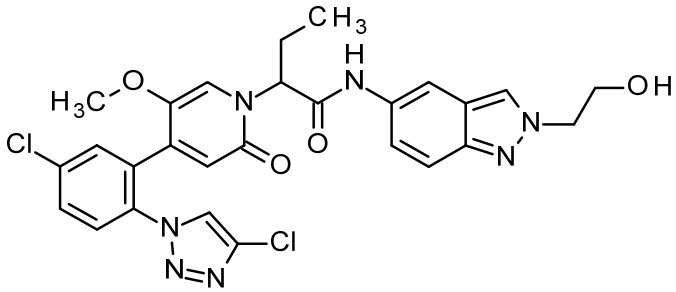
100,0 mg (0,24 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 60,0 mg (0,35 mmol) de 6-aminoquinolina-2-carbonitrilo en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 103 mg (75% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,95 min; MS (ESIpos): m/z = 574 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,98 (s, 1H), 8,67-8,54 (m, 3H), 8,12 (d, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,83-7,71 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,69-5,58 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 2H), 0,91-0,80 (m, 3H).

**Ejemplo 254**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-5-il]butanamida (racemato)



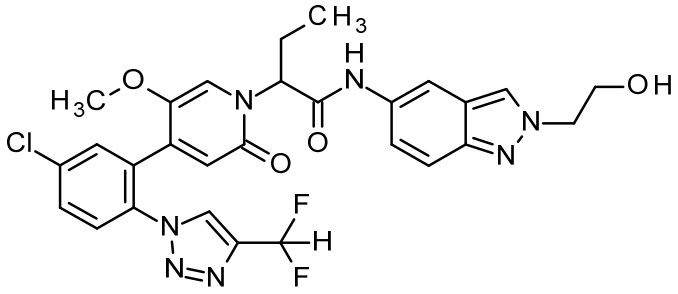
50,0 mg (0,12 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 25,1 mg (0,14 mmol) de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)etanol en 0,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 24 mg (35% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,52 min; MS (ESIpos): m/z = 582 $(M+H)^+$,

H-NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,37 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,45-4,37 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,18-1,99 (m, 2H), 0,87-0,79 (m, 3H).

**Ejemplo 255**

2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-5-il]butanamida (racemato)



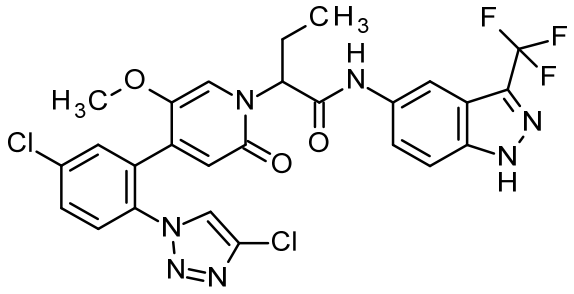
50,0 mg (0,11 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 24,2 mg (0,14 mmol) de 2-(5-amino-2H-indazol-2-il)etanol en 0,5 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 26 mg (38% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,51 min; MS (ESIpos): m/z = 598 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (600 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,37 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34-7,12 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 5,64-5,56 (m, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,16-1,96 (m, 2H), 0,85-0,77 (m, 3H).

**Ejemplo 256**

2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-N-[3-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il]butanamida (racemato)



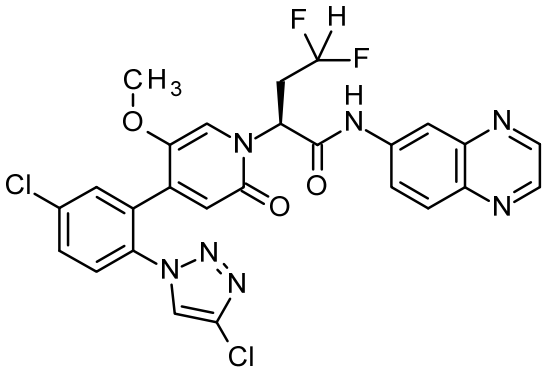
50,0 mg (0,12 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) y 44,6 mg (0,18 mmol) de 3-(trifluorometil)-1H-indazol-5-amina en 1,0 ml de piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con el Método General 5. Rendimiento: 44 mg (61% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,92 min; MS (ESIneg): m/z = 604 $(M-H)^-$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 13,96 (br s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,21-2,02 (m, 2H), 0,88-0,80 (m, 3H).

**Ejemplo 257**

(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4,4-difluoro-N-(quinoxalin-6-il)butanamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 32 mg de 2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4,4-difluoro-N-(quinoxalin-6-il)butanamida (racemato) proporcionó 9 mg de enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 2,2 min) y 10 mg del compuesto del título (enantiómero 2): HPLC quiral: $R_t$ = 4,9 min; 100% ee.

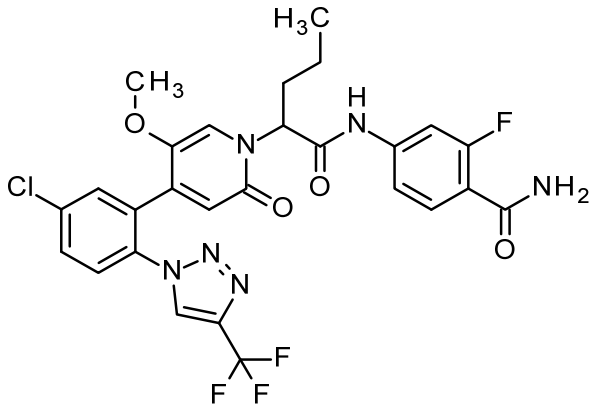
Método de separación: columna: Daicel Chiralpak OJ-H SFC 5 µm, 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 75%/metanol 25%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Daicel OJ SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 80% dióxido de carbono, 20% metanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS [Método 1]: $R_t$ = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 258**

4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoil}amino)-2-fluorobenzamida (racemato)



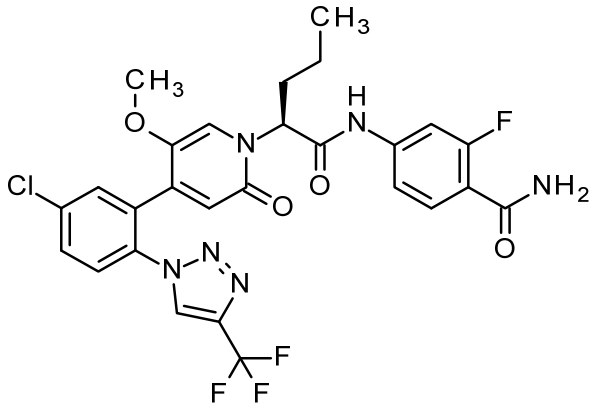
300 mg (71% pureza, 0,45 mmol) de ácido 2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoico (racemato) se disolvieron en 2,4 ml de piridina y se agregó luego 430 µl (0,72 mmol) de anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% solución en acetato de etilo). La mezcla se calentó hasta 40°C y luego se agregaron 91 mg (0,59 mmol) de 4-amino-2-fluorobenzamida. La mezcla de reacción se agitó otros 10 min a 40 ºC y luego se llevó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 2 ml de DMF y se purificó por RP-HPLC preparativa (0,1% gradiente de ácido fórmico/acetonitrilo). Rendimiento: 184 mg (67% de teoría)

LC/MS [Método 10]: $R_t$ = 1,81 min; MS (ESIpos): m/z = 607 $(M+H)^+$,

$^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ [ppm] = 10,76 (br s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,68-5,59 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,17-1,94 (m, 2H), 1,23-1,09 (m, 2H), 0,94-0,85 (m, 3H).

**Ejemplo 259**

4-({(2S)-2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoil}amino)-2-fluorobenzamida (enantiómero 2)



Separación de enantiómeros de 4-({2-[4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pentanoil}amino)-2-fluorobenzamida (177 mg, 0,292 mmol) (racemato) (Ejemplo 258) proporcionó 82 mg del enantiómero 1 (HPLC quiral: $R_t$ = 1,15 min) y 72 mg del compuesto del título del Ejemplo 259 (enantiómero 2): análisis HPLC quiral: $R_t$ = 1,75 min; 100% ee.

Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AD-H SFC 5 µm 250 mm x 20 mm; fase móvil: dióxido de carbono 75%/etanol 25%; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak AD SFC 3 µm, 100 mm x 4,6 mm; fase móvil: 75% dióxido de carbono, 25% etanol; velocidad de flujo: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

LC/MS (Método 10): $R_t$ = 1,81 min; MS (ESIpos): m/z = 607 $[M+H]^+$.

**B) Evaluación de eficacia psicológica**

La adecuación de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar trastornos tromboembólicos puede demostrarse en los siguientes sistemas de ensayo:

**a) Descripciones de prueba (*in vitro*)**

a.1) Medición de la inhibición de FXIa

El factor de inhibición XIa de las sustancias de acuerdo con la invención se determina usando un sistema de pruebas bioquímicas que utiliza la reacción de un sustrato de factor peptídico XIa para determinar la actividad enzimática del factor humano XIa. Aquí, el factor XIa se escinde del sustrato de factor peptídico XIa la aminometilcoumarina de extremo C (AMC), la fluorescencia de la cual se mide. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microtitulación.

Las sustancias de prueba se disuelven en sulfóxido de dimetilo y se diluyen serialmente en sulfóxido de dimetilo (3000 µM a 0,0078 µM; resultando en concentraciones finales en la prueba: 50 µM a 0,00013 µM). En cada caso 1 µl de las soluciones de sustancia diluidas se coloca en los pocillos de placas de microtitulación de Greiner (384 pocillos). 20 µl de amortiguador de ensayo (50 mM de Tris/HCl pH 7,4; 100 mM de cloruro de sodio; 5 mM de cloruro de calcio; 0,1% de albúmina en suero bovino) y luego se agregan sucesivamente 20 µl de factor XIa de Kordia (0,45 nM en amortiguador de ensayo). Luego de 15 min de incubación, se inicia la reacción enzimática por la adición de 20 µl de sustrato de factor XIa Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC disuelto en amortiguador de ensayo (10 µM en amortiguador de ensayo) de Bachem, la mezcla se incuba a temperatura ambiente (22°C) durante 30 min y luego se mide la fluorescencia (excitación: 360 nm, emisión: 460 nm). Las emisiones medidas de los lotes de prueba con sustancia de prueba se comparan con las de los lotes de control sin sustancia de prueba (solo sulfóxido de dimetilo en vez de sustancia de prueba en sulfóxido de dimetilo), y se calculan los valores $IC_{50}$ de las relaciones de concentración/actividad. Los datos de actividad de esta prueba se enumeran en la Tabla A a continuación (algunos como valores promedio de múltiples determinaciones individuales independientes):

**Tabla A**

| Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1,8 | | 2 | 9,6 |
| 3 | 4,1 | | 4 | 3,6 |
| 5 | 1,6 | | 6 | 1,1 |
| 7 | 0,4 | | 8 | 9,6 |
| 9 | 2,9 | | 10 | 4,0 |
| 11 | 4,5 | | 12 | 4,5 |
| 13 | 4,3 | | 14 | 9,0 |
| 15 | 1,3 | | 16 | 9,9 |
| 17 | 22 | | 18 | 15 |

| Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|---|---|---|
| 19 | 0,26 | | 20 | 0,34 |
| 21 | 1,3 | | 22 | 3,7 |
| 23 | 1,8 | | 24 | 88 |
| 25 | 39 | | 26 | 10 |
| 27 | 0,7 | | 28 | 5,7 |
| 29 | 37 | | 30 | 4,0 |
| 31 | 4,1 | | 32 | 4,7 |
| 33 | 2,1 | | 34 | 6,1 |
| 35 | 0,83 | | 36 | 1,4 |
| 37 | 3,1 | | 38 | 1,9 |
| 39 | 4,3 | | 40 | 11 |
| 41 | 16 | | 42 | 2,5 |
| 43 | 2,3 | | 44 | 2,6 |
| 45 | 1,5 | | 46 | 0,53 |
| 47 | 4,3 | | 48 | 1,0 |
| 49 | 0,36 | | 50 | 17 |
| 51 | 1,5 | | 52 | 3,4 |
| 53 | 1,7 | | 54 | 4,8 |
| 55 | 3,2 | | 56 | 4,7 |
| 57 | 2,7 | | 58 | 1,8 |
| 59 | 4,8 | | 60 | 1,8 |
| 61 | 5,9 | | 62 | 3,2 |
| 63 | 22 | | 64 | 22 |
| 65 | 20 | | 66 | 8,2 |
| 67 | 1,2 | | 68 | 4,4 |
| 69 | 6,4 | | 70 | 2,7 |

| Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|---|---|---|
| 71 | 4,0 | | 72 | 4,5 |
| 73 | 5,3 | | 74 | 4,6 |
| 75 | 2,1 | | 76 | 2,6 |
| 77 | 3,7 | | 78 | 3,0 |
| 79 | 1,6 | | 80 | 1,3 |
| 81 | 6,0 | | 82 | 6,3 |
| 83 | 2,8 | | 84 | 5,7 |
| 85 | 1,8 | | 86 | 1,1 |
| 87 | 4,7 | | 88 | 7,4 |
| 89 | 7,2 | | 90 | 0,92 |
| 91 | 3,2 | | 92 | 7,8 |
| 93 | 9,9 | | 94 | 1,4 |
| 95 | 3,7 | | 96 | 6,0 |
| 97 | 39 | | 98 | 22 |
| 99 | 0,96 | | 100 | 1,1 |
| 101 | 1,0 | | 102 | 1,4 |
| 103 | 1,5 | | 104 | 3,7 |
| 105 | 14 | | 106 | 18 |
| 107 | 22 | | 108 | 15 |
| 109 | 3,6 | | 110 | 21 |
| 111 | 8,3 | | 112 | 0,36 |
| 113 | 0,55 | | 114 | 0,31 |
| 115 | 0,46 | | 116 | 0,66 |
| 117 | 0,56 | | 118 | 0,26 |
| 119 | 0,50 | | 120 | 0,34 |
| 121 | 6,1 | | 122 | 3,6 |

| Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|---|---|---|
| 123 | 1,4 | | 124 | 5,7 |
| 125 | 2,3 | | 126 | 1,4 |
| 127 | 2,1 | | 128 | 1,3 |
| 129 | 2,1 | | 130 | 0,84 |
| 131 | 33 | | 132 | 15 |
| 133 | 38 | | 134 | 18 |
| 135 | 30 | | 136 | 0,72 |
| 137 | 0,84 | | 138 | 0,36 |
| 139 | 0,59 | | 140 | 0,76 |
| 141 | 0,71 | | 142 | 0,71 |
| 143 | 3,0 | | 144 | 4,7 |
| 145 | 2,1 | | 146 | 2,0 |
| 147 | 2,7 | | 148 | 2,0 |
| 149 | 13 | | 150 | 12 |
| 151 | 6,7 | | 152 | 6,2 |
| 153 | 16 | | 154 | 2,0 |
| 155 | 9,2 | | 156 | 15 |
| 157 | 8,1 | | 158 | 7,6 |
| 159 | 24 | | 160 | 2,7 |
| 161 | 2,9 | | 162 | 1,4 |
| 163 | 0,70 | | 164 | 1,9 |
| 165 | 0,86 | | 166 | 0,62 |
| 167 | 1,4 | | 168 | 0,78 |
| 169 | 1,4 | | 170 | 0,55 |
| 171 | 1,6 | | 172 | 0,82 |
| 173 | 3,9 | | 174 | 2,9 |

| Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|---|---|---|
| 175 | 6,4 | | 176 | 4,2 |
| 177 | 7,7 | | 178 | 9,4 |
| 179 | 5,6 | | 180 | 1,2 |
| 181 | 1,7 | | 182 | 3,1 |
| 183 | 2,7 | | 184 | 1,4 |
| 185 | 0,75 | | 186 | 0,65 |
| 187 | 1,1 | | 188 | 1,7 |
| 189 | 0,73 | | 190 | 0,65 |
| 191 | 1,9 | | 192 | 4,6 |
| 193 | 10 | | 194 | 5,9 |
| 195 | 10 | | 196 | 3,6 |
| 197 | 6,5 | | 198 | 4,6 |
| 199 | 1,3 | | 200 | 1,1 |
| 201 | 1,1 | | 202 | 1,7 |
| 203 | 11 | | 204 | 3,5 |
| 205 | 17 | | 206 | 5,0 |
| 207 | 2,0 | | 208 | 1,9 |
| 209 | 1,7 | | 210 | 0,78 |
| 211 | 1,4 | | 212 | 0,98 |
| 213 | 3,8 | | 214 | 2,8 |
| 215 | 4,6 | | 216 | 7,6 |
| 217 | 1,7 | | 218 | 2,2 |
| 219 | 6,5 | | 220 | 3,5 |
| 221 | 1,0 | | 222 | 1,2 |
| 223 | 1,3 | | 224 | 3,4 |
| 225 | 1,0 | | 226 | 1,8 |

| Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|---|---|---|
| 227 | 1,8 | | 228 | 1,6 |
| 229 | 1,1 | | 230 | 2,8 |
| 231 | 1,1 | | 232 | 1,1 |
| 233 | 0,79 | | 234 | 1,5 |
| 235 | 0,92 | | 236 | 1,8 |
| 237 | 0,89 | | 238 | 10 |
| 239 | 0,89 | | 240 | 0,64 |
| 241 | 0,98 | | 242 | 0,89 |
| 243 | 0,87 | | 244 | 0,65 |
| 245 | 2,0 | | 246 | 1,7 |
| 247 | 6,9 | | 248 | 7,9 |
| 249 | 4,1 | | 250 | 1,3 |
| 251 | 0,74 | | 252 | 3,0 |
| 253 | 2,3 | | 254 | 0,81 |
| 255 | 1,7 | | 256 | 6,3 |
| 257 | 0,85 | | 258 | 4,6 |

a.2) Determinación de la selectividad

Para demostrar la selectividad de las sustancias con respecto a la inhibición de FXIa, las sustancias de prueba se examinan para determinar su inhibición de otras proteasas de serina humanas, como factor Xa, tripsina y plasmina. Para determinar la actividad enzimática del factor Xa (1,3 nmol/l de Kordia), tripsina (83 mU/ml de Sigma) y plasmina (0,1 µg/ml de Kordia), estas enzimas se disuelven (50 mmol/l de amortiguador Tris [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], 100 mmol/l de NaCl, 0,1% BSA [albúmina en suero bovino], 5 mmol/l de cloruro de calcio, pH 7,4) y se incuban durante 15 min con sustancia de prueba en varias concentraciones en sulfóxido de dimetilo y también con sulfóxido de dimetilo sin sustancia de prueba. La reacción enzimática se inicia luego por la adición de los sustratos adecuados (5 µmol/l de Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC de Bachem para factor Xa y tripsina, 50 µmol/l de MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC de Bachem para plasmina). Luego del tiempo de incubación de 30 min a 22°C, se mide la fluorescencia (excitación: 360 nm, emisión: 460 nm). Las emisiones medidas de las mezclas de prueba con sustancia de prueba se comparan con las mezclas de control sin sustancia de prueba (solo sulfóxido de dimetilo en vez de sustancia de prueba en sulfóxido de dimetilo) y se calculan los valores IC50 de las relaciones de concentración/actividad.

a.3) Ensayo de generación de trombina (trombograma)

El efecto de las sustancias de prueba sobre el trombograma (ensayo de generación de trombina de acuerdo con Hemker) se determina in vitro en plasma humano (Octaplas® de Octapharma).

En el ensayo de generación de trombina de acuerdo con Hemker, la actividad de trombina en la coagulación del plasma se determina midiendo los productos de escisión fluorescentes del sustrato I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Estas reacciones se llevan a cabo en presencia de diversas concentraciones de sustancia de prueba o el correspondiente solvente. Para iniciar la reacción, se usan reactivos de Thrombinoscope (30 pM o 0,1 pM de factor de tejido recombinante, 24 µM de fosfolípidos en HEPES). Asimismo, se usa un calibrador de trombina de Thrombinoscope cuya actividad amidolítica es necesaria para calcular la actividad de trombina en una muestra que contiene una cantidad desconocida de trombina. La prueba se lleva a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Thrombinoscope BV): 4 µl de la sustancia de prueba o del solvente, 76 µl de plasma y 20 µl de reactivo PPP o calibrador de trombina se incuban a 37°C durante 5 min. Luego de la adición de 20 µl de 2,5 mM de sustrato de trombina en 20 mM Hepes, 60 mg/ml de BSA, 102 mM de cloruro de calcio, la generación de trombina se mide cada 20 s durante un período de 120 min. La medición se lleva a cabo usando un fluorómetro (Fluoroskan Ascent) de Thermo Electron equipado con un par de filtros de 390/460 nm y un dispensador.

Al usar el software Thrombinoscope, el trombograma se calcula y representa gráficamente. Se calculan los siguientes parámetros: atraso, tiempo hasta el pico, pico, ETP (potencial trombina endógena) y extremo del comienzo.

a.4) Determinación de la actividad de anticoagulación

La actividad de anticoagulación de las sustancias de prueba se determina in vitro en plasma humano y plasma de rata. A estos efectos, la sangre se extrae en una relación de mezcla de citrato de sodio/sangre de 1:9 usando una solución de citrato de sodio de 0,11 molar como receptor. Inmediatamente luego de que la sangre se extrajo, se mezcla bien y se centrifuga a alrededor de 4000 g durante 15 minutos. El sobrenadante se retira con pipeta.

El tiempo de protrombina (PT, sinónimo: tiempo de tromboplastina, prueba rápida) se determina en presencia de diversas concentraciones de la sustancia de prueba o el correspondiente solvente usando un kit de prueba comercial (Neoplastin® de Boehringer Mannheim o Hemoliance® RecombiPlastin de Instrumentation Laboratory). Los compuestos de prueba se incuban con el plasma a 37°C durante 3 minutos. La coagulación se inicia luego por la adición de tromboplastina, y se determina el tiempo en que ocurre la coagulación. Se determina la concentración de la sustancia de prueba que afecta una duplicación del tiempo de protrombina.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) se determina en presencia de diversas concentraciones de sustancia de prueba o el correspondiente solvente usando un kit de prueba comercial (reactivo PTT de Roche). Los compuestos de prueba se incuban con el plasma y el reactivo PTT (cefalina, caolín) a 37°C durante 3 minutos. La coagulación se inicia luego por la adición de 25 mM de cloruro de calcio, y se determina el tiempo en que ocurre la coagulación. Se determina la concentración de la sustancia de prueba que afecta una extensión en 50% o una duplicación del APTT.

a.5) Determinación de la actividad de calicreína en plasma

Para determinar la inhibición de calicreína en plasma de la sustancia de acuerdo con la invención, se usa un sistema de pruebas bioquímicas que utiliza la reacción de un sustrato de calicreína en plasma peptídico para determinar la actividad enzimática de la calicreína en plasma humano. Aquí, la calicreína en plasma se escinde del sustrato de calicreína en plasma peptídico la aminometilcoumarina de extremo C (AMC), la fluorescencia de la cual se mide. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microtitulación.

Las sustancias de prueba se disuelven en sulfóxido de dimetilo y se diluyen serialmente en sulfóxido de dimetilo (3000 µM a 0,0078 µM; resultando en concentraciones finales en la prueba: 50 µM a 0,00013 µM). En cada caso 1 µl de las soluciones de sustancia diluidas se coloca en los pocillos de placas de microtitulación de Greiner (384 pocillos). 20 µl de amortiguador de ensayo (50 mM de Tris/HCl pH 7,4; 100 mM de solución de cloruro de sodio; 5 mM de solución de cloruro de calcio; 0,1% de albúmina en suero bovino) y luego se agregan sucesivamente 20 µl de calicreína en plasma de Kordia (0,6 nM en amortiguador de ensayo). Luego de 15 min de incubación, se inicia la reacción enzimática por la adición de 20 µl de sustrato H-Pro-Phe-Arg-AMC disuelto en amortiguador de ensayo (10 µM en amortiguador de ensayo) de Bachem, la mezcla se incuba a temperatura ambiente (22°C) durante 30 min y luego se mide la fluorescencia (excitación: 360 nm, emisión: 460 nm). Las emisiones medidas de los lotes de prueba con sustancia de prueba se comparan con las de los lotes de control sin sustancia de prueba (solo sulfóxido de dimetilo en vez de sustancia de prueba en sulfóxido de dimetilo), y se calculan los valores $IC_{50}$ de las relaciones de concentración/actividad. Los datos de actividad de esta prueba se enumeran en la Tabla B a continuación (algunos como valores promedio de múltiples determinaciones individuales independientes):

**Tabla B**

| Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 41 | | 2 | 29 |
| 3 | 110 | | 4 | 53 |
| 5 | 53 | | 6 | 31 |
| 7 | 13 | | 8 | 21 |
| 9 | 11 | | 10 | 21 |
| 11 | 19 | | 12 | 34 |
| 13 | 34 | | 14 | 85 |
| 15 | 85 | | 16 | 99 |
| 17 | 500 | | 18 | 150 |
| 19 | 1,1 | | 20 | 1,4 |
| 21 | 69 | | 22 | 31 |
| 23 | 12 | | 24 | 360 |

| Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|---|---|---|
| 25 | 170 | | 26 | 510 |
| 27 | 18 | | 28 | 20 |
| 29 | 870 | | 30 | 11 |
| 31 | 21 | | 32 | 51 |
| 33 | 170 | | 34 | 140 |
| 35 | 83 | | 36 | 96 |
| 37 | 100 | | 38 | 46 |
| 39 | 570 | | 40 | 130 |
| 41 | 220 | | 42 | 24 |
| 43 | 18 | | 44 | 18 |
| 45 | 28 | | 46 | 15 |
| 47 | 25 | | 48 | 49 |
| 49 | 17 | | 50 | 95 |
| 51 | 56 | | 52 | 19 |
| 53 | 37 | | 54 | 44 |
| 55 | 12 | | 56 | 26 |
| 57 | 8,7 | | 58 | 47 |
| 59 | 15 | | 60 | 6,6 |
| 61 | 15 | | 62 | 140 |
| 63 | 170 | | 64 | 180 |
| 65 | 93 | | 66 | 43 |
| 67 | 45 | | 68 | 51 |
| 69 | 58 | | 70 | 21 |
| 71 | 35 | | 72 | 18 |
| 73 | 110 | | 74 | 98 |
| 75 | 28 | | 76 | 23 |

| Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|---|---|---|
| 77 | 47 | | 78 | 14 |
| 79 | 9,8 | | 80 | 78 |
| 81 | 100 | | 82 | 67 |
| 83 | 21 | | 84 | 49 |
| 85 | 9,6 | | 86 | 88 |
| 87 | 41 | | 88 | 110 |
| 89 | 58 | | 90 | 54 |
| 91 | 25 | | 92 | 24 |
| 93 | 87 | | 94 | 40 |
| 95 | 51 | | 96 | 230 |
| 97 | 190 | | 98 | 100 |
| 99 | 3,2 | | 100 | 5,0 |
| 101 | 6,0 | | 102 | 4,4 |
| 103 | 4,3 | | 104 | 250 |
| 105 | 47 | | 106 | 85 |
| 107 | 200 | | 108 | 67 |
| 109 | 180 | | 110 | 330 |
| 111 | 120 | | 112 | 2,9 |
| 113 | 3,7 | | 114 | 1,3 |
| 115 | 1,9 | | 116 | 1,8 |
| 117 | 0,97 | | 118 | 0,57 |
| 119 | 1,1 | | 120 | 0,78 |
| 121 | 39 | | 122 | 16 |
| 123 | 4,5 | | 124 | 24 |
| 125 | 13 | | 126 | 3,8 |
| 127 | 7,5 | | 128 | 4,6 |

| Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|---|---|---|
| 129 | 6,8 | | 130 | 3,1 |
| 131 | 250 | | 132 | 110 |
| 133 | 460 | | 134 | 45 |
| 135 | 380 | | 136 | 2,5 |
| 137 | 2,1 | | 138 | 1,8 |
| 139 | 1,0 | | 140 | 1,5 |
| 141 | 1,4 | | 142 | 11 |
| 143 | 21 | | 144 | 30 |
| 145 | 7,3 | | 146 | 5,6 |
| 147 | 13 | | 148 | 200 |
| 149 | 210 | | 150 | 210 |
| 151 | 71 | | 152 | 40 |
| 153 | 270 | | ´154 | 170 |
| 155 | 140 | | 156 | 170 |
| 157 | 65 | | 158 | 32 |
| 159 | 230 | | 160 | 18 |
| 161 | 14 | | 162 | 5,9 |
| 163 | 1,7 | | 164 | 8,2 |
| 165 | 3,2 | | 166 | 20 |
| 167 | 6,3 | | 168 | 2,1 |
| 169 | 3,8 | | 170 | 1,5 |
| 171 | 9,6 | | 172 | 1,7 |
| 173 | 5,9 | | 174 | 15 |
| 175 | 38 | | 176 | 14 |
| 177 | 43 | | 178 | 24 |
| 179 | 260 | | 180 | 71 |

| Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|---|---|---|
| 181 | 31 | | 182 | 19 |
| 183 | 9,6 | | 184 | 9,0 |
| 185 | 1,5 | | 186 | 3,0 |
| 187 | 2,7 | | 188 | 5,4 |
| 189 | 1,0 | | 190 | 9,4 |
| 191 | 7,9 | | 192 | 32 |
| 193 | 56 | | 194 | 23 |
| 195 | 72 | | 196 | 11 |
| 197 | 34 | | 198 | 20 |
| 199 | 3,6 | | 200 | 2,4 |
| 201 | 2,2 | | 202 | 9,8 |
| 203 | 29 | | 204 | 10 |
| 205 | 47 | | 206 | 24 |
| 207 | 3,5 | | 208 | 4,4 |
| 209 | 9,1 | | 210 | 3,5 |
| 211 | 5,4 | | 212 | 1,5 |
| 213 | 12 | | 214 | 21 |
| 215 | 20 | | 216 | 10 |
| 217 | 4,9 | | 218 | 10 |
| 219 | 43 | | 220 | 14 |
| 221 | 2,8 | | 222 | 2,4 |
| 223 | 3,6 | | 224 | 4,6 |
| 225 | 3,5 | | 226 | 6,0 |
| 227 | 6,0 | | 228 | 2,9 |
| 229 | 3,9 | | 230 | 17 |
| 231 | 3,3 | | 232 | 5,2 |

| Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] |
|---|---|---|---|---|
| 233 | 3,5 | | 234 | 14 |
| 235 | 5,7 | | 236 | 5,8 |
| 237 | 2,4 | | 238 | 850 |
| 239 | 6,9 | | 240 | 3,5 |
| 241 | 6,0 | | 242 | 5,4 |
| 243 | 1,7 | | 244 | 1,4 |
| 245 | 5,8 | | 246 | 7,8 |
| 247 | 17 | | 248 | 21 |
| 249 | 7,6 | | 250 | 4,7 |
| 251 | 4,6 | | 252 | 11 |
| 253 | 6,8 | | 254 | 3,5 |
| 255 | 8,9 | | 256 | 17 |
| 257 | 2,7 | | 258 | 34 |

a.6) Determinación de integridad del endotelio

La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención se caracteriza mediante un ensayo de permeabilidad in vitro en "células de venas umbilicales humanas" (HUVEC). Usando el aparato EOS (EC IS: Electric Cell-substrate Impedance Sensing; Applied Biophysics Inc; Troy, NY), es posible medir continuamente las variaciones en la resistencia eléctrica transendotelial (TEER) a través de una monocapa de células endoteliales sobre electrodos de oro. Las HUVEC se siembran en una placa de electrodos de sensor de 96 pocillos (96W1 E, Ibidi GmbH, Martinsried, Alemania). La hiperpermeabilidad de la monocapa de células confluentes formada se induce por estimulación con quininógeno, precalicreína y factor XII (100 nM cada uno). Los compuestos de acuerdo con la invención se agregan antes de la adición de las sustancias indicadas anteriormente. Las concentraciones habituales de los compuestos son 1 x $10^{-10}$ a 1 x $10^{-6}$ M.

a.7) Determinación de la permeabilidad in vitro de células endoteliales

En otro modelo de hiperpermeabilidad, se determina la actividad de las sustancias en la modulación de la permeabilidad macromolecular. Las HUVEC se siembran en una membrana de filtro Transwell recubierta con fibronectina (placas de 24 pocillos, 6,5 mm de inserto con 0,4 µM de membrana de policarbonato; Costar #3413). La membrana de filtro separa el espacio de cultivo celular superior del inferior, con la capa de células endoteliales confluente en el piso del espacio de cultivo celular superior. 250 g/ml de 40 kDa FITC dextan (Invitrogen, D1844) se agregan al medio de la cámara superior. La hiperpermeabilidad de la monocapa se induce por estimulación con quininógeno, precalicreína y factor XII (100 nM cada uno). Cada 30 min, se retiran muestras de medio de la cámara inferior y se determina la fluorescencia relativa como parámetro para cambios

en la permeabilidad macromolecular como función de tiempo usando un fluorímetro. Los compuestos de acuerdo con la invención se agregan antes de la adición de las sustancias indicadas anteriormente. Las concentraciones habituales de los compuestos son 1 x $10^{-10}$ a 1 x $10^{-6}$ M.

b) Determinación de la actividad antitrombótica (*in vivo*)

b.1) Modelo de trombosis arterial (trombosis inducida por cloruro de hierro(II)) en combinación con el tiempo de sangrado de oídos en conejos

La actividad antitrombótica de los inhibidores de FXIa se analizan en un modelo de trombosis arterial. La formación de trombos se activa aquí provocando lesión química a una región de la arteria carótida en conejos. Simultáneamente, se determina el tiempo de sangrado de oídos.

Los conejos macho (Crl:KBL (NZW)BR, Charles River) que reciben una alimentación normal y tienen un peso corporal de 2,2 – 2,5 kg se anestesian por administración intramuscular de xilazina y ketamina (Rompun, Bayer, 5 mg/kg y Ketavet, Pharmacia & Upjohn GmbH, 40 mg/kg de peso corporal). La anestesia se mantiene adicionalmente por administración intravenosa de las mismas preparaciones (bolo: infusión continua) a través de la vena auricular derecha.

La arteria carótida derecha se expone y luego se provoca la lesión envolviendo una pieza de papel filtro (10 mm x 10 mm) en una tira de Parafilm® (25 mm x 12 mm) alrededor de la arteria carótida sin perturbar el flujo sanguíneo. El papel filtro contiene 100 µL de una solución de cloruro de hierro(II) de 13% de concentración de (Sigma) en agua. Luego de 5 min, el papel filtro se retiró y el recipiente se enjuaga dos veces con solución de cloruro de sodio acuosa de 0,9% de concentración. 30 min después de la lesión la región lesionada de la arteria carótida se extrae quirúrgicamente y cualquier material trombótico se retira y pondera.

Las sustancias de prueba se administran ya sea por vía intravenosa a los animales anestesiados a través de la vena femoral u oral a los animales despiertos por sonda, en cada caso 5 min y 2 h, respectivamente, antes de la lesión.

Cada tiempo de sangrado se determinad 2 min luego de la lesión a la arteria carótida. Para esto, la oreja izquierda se rasura y se realiza una incisión definida de 3 mm de largo (hoja Art. número 10-150-10, Martin, Tuttlingen, Alemania) paralela al eje longitudinal de la oreja. Debe tenerse cuidado de no dañar ningún vaso visible. Cualquier sangre que extravasa se absorbe en intervalos de 15 segundos usando de forma precisa piezas de papel filtro ponderado, sin tocar la herida directamente. El tiempo de sangrado se calcula como el tiempo desde la toma de decisión al momento de tiempo en que no puede detectarse más sangre en el papel filtro. El volumen de sangre extravasada se calcula luego de ponderar las piezas de filtro de papel.

c) Determinación del efecto en la extravasación/formación de edema y/o neovascularización en el ojo *(in vivo)*

c.1) Prueba de la eficacia de sustancias en el modelo de neovascularización coroidal inducido por láser

Este estudio sirve para investigar la eficacia de una sustancia de prueba en la reducción de la extravasación/formación de edema y/o neovascularización coroidal en el modelo de rata de neovascularización coroidal inducido por láser.

A estos efectos, ratas pigmentadas de la cepa Brown-Norway que no muestran ningún signo de trastornos oftálmicos se seleccionan y aleatorizan en grupos de tratamiento. En

el día 0, los animales se anestesiaron por ineycción intraperitoneal (15 mg/kg xilazina y 80 mg/kg ketamina). Luego de la instilación de una gota de solución de tropicamida de 0,5% de concentración para dilatar las pupilas, se activa la neovascularización coroidal en seis ubicaciones definidas alrededor del nervio óptico usando un fotocoagulador láser de argón 532 nm (diámetro 50-75 µm, intensidad 150 mW, duración 100 ms). La sustancia de prueba y el vehículo apropiado (por ejemplo solución salina isotónica PBS) se administran ya sea sistémicamente o por vía oral o intraperitoneal, o por vía tópica al ojo por administración repetida como gotas oculares o inyección intravenosa. El peso corporal de todos los animales se determina antes del inicio del estudio, y luego diariamente durante el estudio.

El día 21, se lleva a cabo una angiografía usando una cámara de fondo fluorescente (por ejemplo Kowe, HRA). Bajo anestesia y luego de otra dilatación de pupila, se inyecta subcutáneamente (s.c.) tinte de fluoresceína de sodio de 10% de concentración. 2-10 min después, se toman fotografías del fondo del ojo. El grado de extravasación/edema, representado por la filtración de fluoresceína, se evalúa por dos o tres observadores en ciego y se clasifican en grados de gravedad de 0 (sin extravasación) a 3 (coloración fuerte que excede la lesión real).

Los animales se sacrifican el día 23, luego de lo cual los ojos se retiran y fijan en solución de paraformaldehído de 4% de intensidad durante una hora a temperatura ambiente. Luego de un lavado, la retina se retira y el complejo esclera-coroidea se tiñe usando un anticuerpo B4 isolectina FITC y luego se aplica plano a un portaobjetos de microscopio. Las preparaciones obtenidas de este modo se evalúan usando un microscopio de fluorescencia (Apotom, Zeiss) a una longitud de onda de excitación de 488 nm. El área o volumen de la neovascularización coroidal (en $\mu m^2$ y $\mu m^3$, respectivamente) se calcula por análisis morfométrico usando software Axiovision 4.6.

c.2) Prueba de la eficacia de sustancias en el modelo de retinopatía inducido por oxígeno

Se demostró que la retinopatía inducida por oxígeno es un modelo animal útil para el estudio de angiogénesis retinal patológica. Este modelo se basa en la observación de que la hiperoxia durante el desarrollo temprano posnatal en la retina provoca detención o demora del crecimiento de los vasos sanguíneos retinales normales. Cuando, luego de una fase de hiperoxia de 7 días los animales vuelven a aire ambiente normóxico, esto equivale a hipoxia relativa debido a que a la retina le faltan los vasos normales necesarios para asegurar un suministro adecuado del tejido neural en condiciones normóxicas. La situación isquémica provocada de este modo resulta en un neovascularización anormal que tiene algunas similitudes con la neovascularización patofisiológica en trastornos visuales como AMD húmedo. Asimismo, la neovascularización provocada es altamente reproducible, cuantificable y un importante parámetro para examinar los mecanismos de la enfermedad y posibles tratamientos para varias formas de trastornos de la retina.

El objetivo de este estudio es examinar la eficacia de dosis administradas sistémicamente a diario del compuesto de prueba en el crecimiento de vasos de la retina en el modelo de retinopatía inducido por oxígeno. Los neonatos de ratones C57Bl / 6 y sus madres se exponen a hiperoxia (70% oxígeno) al día 7 luego del nacimiento (PD7) durante 5 días. Desde PD12, los ratones se mantienen en condiciones normóxicas (aire ambiente, 21% oxígeno) hasta PD17. Del día 12 al día 17, los ratones se tratan diariamente con la sustancia de prueba o el correspondiente vehículo. El día 17, todos los ratones se anestesiaron con isoflurano y luego se sacrificaron por fractura cervical. Los ojos se retiran y fijan en 4% formalina. Luego de lavarla en solución salina amortiguada con fosfato, la retina se extirpa, se produce una preparación plana de esta y esta se tiñe con anticuerpo B4 isolectina. La cuantificación de la neovascularización se lleva a cabo usando un Zeiss ApoTome.

d) Determinación de la permeabilidad (Ensayo Caco)

Las células Caco (obtenidas de Deutsche Sammlung für Mikroorganismen and Zellkulturen, DSMZ) se cultivan en placas Transwell de 24 pocillos durante 15 o 16 días. La prueba se lleva a cabo usando un robot Hamilton. La densidad de las monocapas celulares se asegura midiendo la permeabilidad amarilla Lucifer. Los compuestos de prueba se disuelven en DMSO y luego se diluyen con amortiguador de ensayo hasta una concentración de 2 µM (concentración final DMSO 1%). La permeabilidad se examina en ambas direcciones por la adición de las soluciones de sustancia al compartimiento apical o basolateral. Las placas cubiertas se incuban a 37°C durante 2 horas. Las concentraciones en los dos compartimientos se determinan por LC-MS/MS y los valores Papp se calculan de acuerdo con Artursson y Karlsson (PMID: 1673839).

e) Determinación de parámetros farmacocinéticos luego de la administración intravenosa

Para examinar las propiedades farmacocinéticas de una sustancia de prueba, se administran las respectivas sustancias de prueba a animales como una inyección de bolo, infusión o mediante administración oral. En el caso de las ratas, la formulación preferida para la administración intravenosa de estas sustancias de prueba es plasma/sulfóxido de dimetilo en una relación 99:1. La solución de infusión de la sustancia de prueba en el caso de perros y monos consiste en polietilenglicol/etanol/agua en una relación de 50/10/40. Las formulaciones para la administración oral puede ser polietilenglicol/etanol/agua en una relación de 50/10/40, u otras formulaciones según sea adecuado (por ejemplo, agua, tilosa, sistemas de dispersión de fármacos auto-emulsionantes, etc.). El volumen de administración para ratas es 2-10 ml/kg, para perros y monos 0,5-5 ml/kg.

Las muestras de sangre se retiran de los animales de prueba en tubos que contienen EDTA de sodio (u otro anticoagulante): en el caso de la administración en bolo, las muestras de sangre se toman generalmente a las 0,033, 0,083, 0,167, 0,25, 0,283, 0,333, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 horas luego de la administración de la sustancia de prueba. En el caso de las infusiones, las muestras de prueba se toman generalmente a las 0,083, 0,167, 0,25, 0,283, 0,333, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 horas luego de la administración de la sustancia de prueba. En el caso de la administración oral, las muestras de prueba se toman generalmente a las 0,083, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24 horas luego de la administración de la sustancia de prueba. Podrían elegirse otros puntos de tiempo según sea adecuado.

Después de la remoción, las muestras se centrifugan a 1280 g durante 10 minutos. El sobrenadante (plasma) se toma y ya sea se procesa directamente de manera adicional o se congela para la preparación posterior de la muestra. Para la preparación de la muestra, se mezclan 50 µl de plasma con 250 µl de acetonitrilo (el agente precipitante acetonitrilo también contiene el estándar interno ISTD para su posterior determinación analítica) y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se centrifuga luego a 16 000 g durante 3 minutos. El sobrenadante se retiró y se agregaron 500 µl de un amortiguador adecuado para la fase móvil. Las muestras se examinaron luego por análisis LC-MS/MS (por ejemplo cromatografía líquida usando una columna Gemini 5 µM C18 110A 50 mm x 3 mm (o 150 mm x 3 mm) de Phenomenex; por espectrometría de masas usando un API 5500 o API 6500; SCIEX, Canadá) para determinar la concentración de la sustancia de prueba en las muestras individuales.

Además de las concentraciones en plasma, se determina la relación de concentración de sangre entera a plasma para la sustancia de prueba en cuestión. A estos efectos, la sustancia de prueba se incuba a una determinada concentración en sangre entera durante 20 minutos. Las muestras se procesan luego como se describe anteriormente para determinar la concentración de la sustancia de prueba en el plasma. El conjunto de concentraciones dividido por la concentración medida en el plasma brinda el parámetro Cb/Cp.

Los parámetros farmacocinéticos se calculan por análisis no compartimentado (NCA). Los algoritmos para calcular los parámetros se definen en una descripción del proceso interno y se basan en reglas publicadas en libros de texto generales de farmacocinética.

La depuración de los parámetros de farmacocinética primarios (CL) y volumen de distribución (Vss) se calculan del siguiente modo:

| **Parámetro** | **Fórmula** |
|---|---|
| CLplasma (depuración de plasma) | CLplasma = dosis / AUC (AUC = área bajo la curva) |
| CLsangre (depuración de sangre) | CLsangre = CLplasma / (Cb/Cp) |
| Vss | Vss = CLplasma * MRTiv |
| MRTiv | MRTiv = AUMC/AUC |
| AUMC | AUMC = AUMC(0-$t_{último}$) + $t_{último}$ *$C_{último,calculado}/\lambda_z$ + $C_{último,calculado}/\lambda_z^2$ |
| $\lambda_z$ | Constante de tasa para la fase terminal; calculada a partir de la regresión lineal-logarítmica de datos no ponderados de la fase terminal con puntos de dato encima del límite de detección. |
| AUC | AUC = AUC(0-tlúltimo) + $C_{último,calculado}/\lambda_z$ |
| AUCnorm | AUC dividido por dosis (mg) por kg peso corporal |

Los parámetros farmacocinéticos de esta prueba se enumeran en la Tabla C a continuación:

**Tabla C**

| **Ejemplo n.º** | **AUCnorm [kg·h/L] rata** | **CLblood [L/h/kg] rata** | **AUCnorm [kg·h/L] mono** | **CLblood [L/h/kg] mono** |
|---|---|---|---|---|
| 235 | 2,16* | 0,83* | 9,27** | 0,12** |
| 242 | 1,96* | 0,80* | 4,22*** | 0,33*** |

* 0,3 mg/kg bolo i.v.; **0,21 mg/kg infusión i.v. durante 15 min; ***0,3 mg/kg infusión i.v. durante 15 min

A efectos comparativos los compuestos seleccionados descritos en la solicitud de patente estadounidense WO2014/154794 y WO2016/046164 también se analizaron en el ensayo de inhibición FXIa descrito en a.1) anteriormente. Los valores $IC_{50}$ para la inhibición FXIa para estos compuestos así como también los parámetros farmacocinéticos obtenidos del ensayo descrito en e) anteriormente se enumeran en la Tabla D a continuación:

**Tabla D**

| Solicitud de patente internacional | Ejemplo n.º | $IC_{50}$ [nM] | AUCnorm [kg·h/L] rata | CLblood [L/h/kg] rata | AUCnorm [kg·h/L] mono | CLblood [L/h/kg] mono |
|---|---|---|---|---|---|---|
| WO2014/154794 | 103 | 0,5 | 1,02* | 1,54* | 0,76*** | 2,33*** |
| WO2016/046164 | 7 | 25 | 0,43* | 2,64* | n,m, | n,m, |
| WO2016/046164 | 24 | 27 | 0,73* | 2,45* | n,m, | n,m, |
| presente invención | 235 | 0,92 | 2,16* | 0,83* | 9,27** | 0,12** |
| presente invención | 242 | 0,89 | 1,96* | 0,80* | 4,22*** | 0,33*** |

* 0,3 mg/kg bolo i.v.; **0,21 mg/kg infusión i.v. durante 15 min; ***0,3 mg/kg infusión i.v. durante 15 min; n.m.: sin medir

Los resultados mostrados en la Tabla D demuestra que los compuestos de la presente invención son inhibidores de Factor XIa más potentes y tienen una menor depuración en sangre (CLsangre) y, en consecuencia, un mayor valor normativo AUC que los compuestos de comparación que resulta en una mayor exposición de tal compuesto en la sangre por encima de la concentración eficaz mínima dentro de un intervalo de dosificación determinado. Tal perfil resulta en una mejor relación pico a valle (cociente de concentración máxima a mínima) dentro de un intervalo de dosificación determinado, que tiene la ventaja de que el compuesto puede administrarse menos frecuentemente y a una dosis significativamente menor para lograr un efecto.

C) Ejemplos de trabajo de composiciones farmacéuticas

Las sustancias de acuerdo con la invención pueden convertirse en preparaciones farmacéuticas del siguiente modo:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto del Ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz, 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (de BASF, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Producción:

La mezcla del compuesto del Ejemplo 1, lactosa y almidón se granula con una solución de 5% de concentración (m/m) de PVP en agua. Luego de secarse, los gránulos se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se comprime en una prensa de comprimidos convencional (véase anteriormente el formato del comprimido).

Suspensión oral:

Composición:

1000 mg del compuesto del Ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel (goma xantano) (de FMC, USA) y 99 g de agua.

10 ml de suspensión oral corresponden a una única dosis de 100 mg del compuesto de la invención.

Producción:

Rhodigel se suspende en etanol, y el compuesto del Ejemplo 1 se agrega a la suspensión. El agua se agrega mientras se agita. La mezcla se agita durante alrededor de 6 h hasta que la hinchazón del Rhodigel se completa.

**Solución o suspensión para administración tópica al ojo (gotas para ojos):**

Una preparación farmacéutica estéril para administración tópica al ojo puede prepararse reconstituyendo un liofilisato del compuesto de la invención en solución salina estéril. Los conservantes adecuados para tal solución o suspensión son, por ejemplo, cloruro de benzalconio, tiomersal o nitrato de fenilmercurio en un intervalo de concentración de 0,001 a 1 por ciento en peso.

**Solución o suspensión para administración tópica al ojo (gotas para ojos):**

Una preparación farmacéutica estéril para administración tópica al ojo puede prepararse reconstituyendo un liofilisato del compuesto de la invención en solución salina estéril. Los conservantes adecuados para tal solución o suspensión son, por ejemplo, cloruro de benzalconio, tiomersal o nitrato de fenilmercurio en un intervalo de concentración de 0,001 a 1 por ciento en peso.