# INHIBIDORES DE KCNT1 Y MÉTODOS DE USO

## REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos núm. 62/842,849, presentada el 3 de mayo de 2019, y la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos núm. 62/982,864, presentada el 28 de febrero de 2020, cuyos contenidos se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

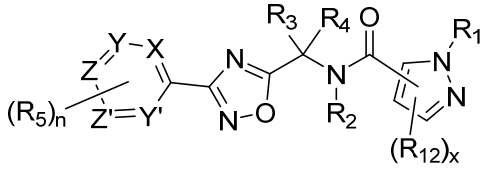
## ANTECEDENTES

KCNT1 codifica los canales de potasio activados por sodio conocidos como Slack (secuencia similar a un canal de $K^+$ activado por calcio). Estos canales se encuentran en las neuronas de todo el cerebro y pueden mediar una corriente de potasio activada por sodio $I_{KNa}$. Esta corriente de salida retardada puede regular la excitabilidad neuronal y la velocidad de adaptación en respuesta a estimulación mantenida. La actividad anómala de Slack se ha asociado con el desarrollo de epilepsias de inicio temprano y deterioro intelectual. En consecuencia, los compuestos farmacéuticos que regulan selectivamente los canales de potasio activados por sodio, por ejemplo, KCNT1 anormal, $I_{KNa}$ anormal, son útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico o una enfermedad o afección relacionada con una excitabilidad neuronal excesiva y/o mutaciones de ganancia de función de KCNT1.

## RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En la presente descripción se describen compuestos y composiciones útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, una enfermedad o trastorno neurológico, una enfermedad, trastorno o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen, por ejemplo, KCNT1.

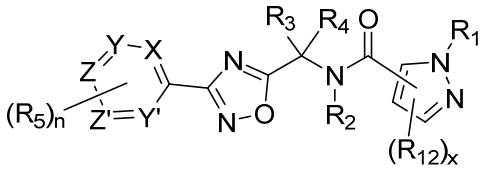
En un aspecto, la presente descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I):




(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se define en la presente descripción, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

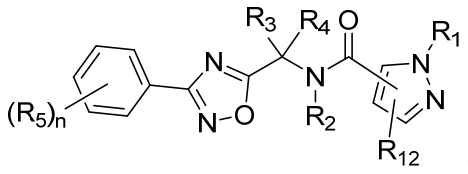
En otro aspecto, la presente descripción presenta un compuesto de la Fórmula (II):



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se define en la presente descripción.

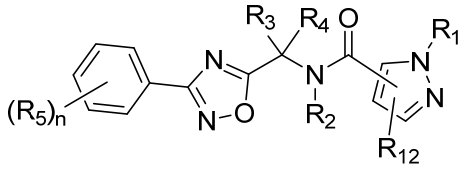
En otro aspecto, la presente descripción presenta un compuesto de la Fórmula (III):



(III),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se define en la presente descripción.

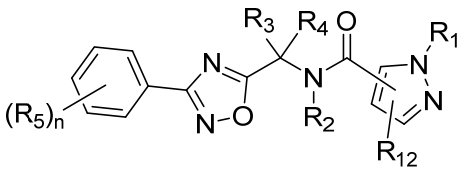
En otro aspecto, la presente descripción presenta un compuesto de la Fórmula (IV):



(IV),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se define en la presente descripción.

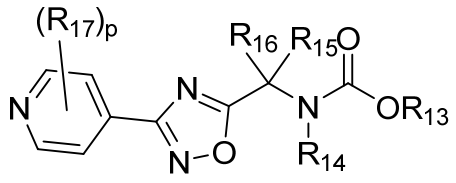
En otro aspecto, la presente descripción presenta un compuesto de la Fórmula (V):



(V),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se define en la presente descripción.

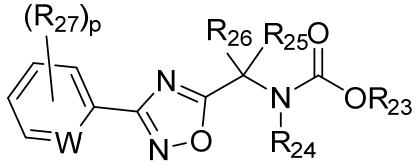
En otro aspecto, la presente descripción presenta un compuesto de la Fórmula (VI):



(VI),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se define en la presente descripción.

En otro aspecto, la presente descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (VII):




(VII),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se define en la presente descripción, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la fórmula II, (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a))) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno neurológico, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II), (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII), (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)) o una sal farmacéuticamente aceptable de este) o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII), (por ejemplo, (VII-a) o (V II-b)) o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y un excipiente farmacéuticamente aceptable).

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto descrito en

la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II), (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII), (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)) o una sal farmacéuticamente aceptable de este) o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II), (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII), (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)) o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y un excipiente farmacéuticamente aceptable).

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1), en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la fórmula ((I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II), (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII), (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)) o una sal farmacéuticamente aceptable de este) o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la fórmula ((I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II), (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII), (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)) o una sal farmacéuticamente aceptable de este), y un excipiente farmacéuticamente aceptable).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección

asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) es epilepsia, un síndrome de epilepsia o una encefalopatía.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) es una epilepsia genética o pediátrica o un síndrome de epilepsia genética o pediátrica.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) es una disfunción cardíaca.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona de epilepsia y otras encefalopatías (por ejemplo, epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias (MMFSI, EIMFS), epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE), síndrome de West, espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, epilepsia focal, síndrome de Ohtahara, encefalopatía epiléptica y del desarrollo, síndrome de Lennox Gastaut, convulsiones (por ejemplo, convulsiones tónico clónicas generalizadas, convulsiones tónicas asimétricas), leucodistrofia, leucoencefalopatía, discapacidad intelectual, epilepsia multifocal, epilepsia farmacorresistente, epilepsia del lóbulo temporal, ataxia cerebelosa).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona del grupo que consiste en arritmia, muerte súbita inesperada en la epilepsia, síndrome de Brugada e infarto de miocardio.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona de dolor y afecciones relacionadas (por ejemplo, dolor neuropático, dolor agudo/crónico, migraña, etc.).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección

asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) es un trastorno muscular (por ejemplo, miotonía, neuromiotonía, calambres musculares espasmódicos, espasticidad).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona de escozor y prurito, ataxia y ataxias cerebelosas.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona de trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico o la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona del grupo que consiste en trastornos del aprendizaje, X frágil, plasticidad neuronal y trastornos del espectro autista.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona del grupo que consiste en encefalopatía epiléptica con mutaciones SCN1A, SCN2A, SCN8A, encefalopatía epiléptica infantil temprana, síndrome de Dravet, síndrome de Dravet con mutación SCN1A, epilepsia generalizada con convulsiones febriles, epilepsia infantil intratable con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, espasmos infantiles, convulsiones infantiles-neonatales familiares benignas, encefalopatía epiléptica SCN2A, epilepsia focal con mutación SCN3A, epilepsia parcial criptogénica pediátrica con mutación SCN3A, encefalopatía epiléptica SCN8A, muerte súbita inesperada en la epilepsia, encefalitis de Rasmussen, convulsiones parciales migratorias malignas de la infancia, epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, muerte súbita inesperada en la epilepsia (SUDEP), encefalopatía epiléptica KCNQ2, y encefalopatía epiléptica KCNT1.

Otros objetos y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una consideración de la siguiente **Descripción detallada**, **Ejemplos** y **Reivindicaciones**.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se describe generalmente en la presente descripción, la presente invención proporciona compuestos y composiciones útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección descrita en la presente descripción, por ejemplo, una enfermedad, trastorno o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una enfermedad, trastorno o afección asociada con mutaciones de ganancia de función en KCNT1. Enfermedades, trastornos o afecciones ilustrativas incluyen epilepsia y otras encefalopatías (por ejemplo, epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias (MMFSI, EIMFS), epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE), síndrome de West, espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, epilepsia focal, Síndrome de Ohtahara, encefalopatía epiléptica y del desarrollo y síndrome de Lennox Gastaut, convulsiones, leucodistrofia, leucoencefalopatía, discapacidad intelectual, epilepsia multifocal, convulsiones tónico clónicas generalizadas, epilepsia farmacorresistente, epilepsia del lóbulo temporal, ataxia cerebelosa, convulsiones tónicas asimétricas) y disfunciones cardíacas (por ejemplo, arritmia cardíaca, síndrome de Brugada, muerte súbita inesperada en la epilepsia, infarto de miocardio), dolor y afecciones relacionadas (por ejemplo, dolor neuropático, dolor agudo crónico, migraña, etc.), trastornos musculares (por ejemplo, miotonía, neuromiotonía, calambres, espasmos musculares, espasticidad), escozor y prurito, ataxia y ataxias cerebelosas, trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia), trastornos del aprendizaje, X frágil, plasticidad neuronal y trastornos del espectro autista.

### Definiciones

*Definiciones químicas*

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle más abajo. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75$^{ta}$ Ed. dentro de la cubierta, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en la presente descripción. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica, así como también los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March *March's Advanced Organic Chemistry,* 5$^{ta}$ Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y

Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3ra Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente descripción pueden estar en forma de un enantiómero, diastereoisómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, lo que incluye mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros pueden aislarse de mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, lo que incluye cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o pueden prepararse algunos isómeros mediante síntesis asimétrica. Ver, por ejemplo, Jacques *y otros*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen *y otros*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw–Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención incluye adicionalmente compuestos descritos en la presente descripción como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y, alternativamente, como mezclas de diversos isómeros.

Como se usa en la presente, un compuesto enantiomérico puro está sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (*es decir*, en exceso enantiomérico). En otras palabras, la forma “S” del compuesto está sustancialmente libre de la forma “R” del compuesto y está, por tanto, en exceso enantiomérico de la forma “R”. El término “enantioméricamente puro” o “enantiómero puro” indica que el compuesto comprende más de 75 % en peso, más de 80 % en peso, más de 85 % en peso, más de 90 % en peso, más de 91 % en peso, más de 92 % en peso, más de 93 % en peso, más de 94 % en peso, más de 95 % en peso, más de 96 % en peso, más de 97 % en peso, más de 98 % en peso, más de 98,5 % en peso, más de 99 % en peso, más de 99,2 % en peso, más de 99,5 % en peso, más de 99,6 % en peso, más de 99,7 % en peso, más de 99,8 % en peso o más de 99,9 % en peso, del enantiómero. En ciertas modalidades, los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

En las composiciones proporcionadas en la presente descripción, puede estar presente un compuesto enantioméricamente puro con otros ingredientes activos o

inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90 % de excipiente y aproximadamente 10 % de compuesto R enantioméricamente puro. En ciertas modalidades, el compuesto R enantioméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95 % en peso de compuesto R y a lo máximo aproximadamente 5 % en peso de compuesto S, en peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90 % de excipiente y aproximadamente 10 % de compuesto S enantioméricamente puro. En ciertas modalidades, el compuesto-S enantioméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95 % en peso de compuesto S y a lo máximo aproximadamente 5 % en peso de compuesto R, en peso total del compuesto. En ciertas modalidades, el ingrediente activo puede formularse con poco o ningún excipiente o portador.

El compuesto descrito en la presente descripción también puede comprender además una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, lo que incluye $^{1}H$, $^{2}H$ (D o deuterio), y $^{3}H$ (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, lo que incluye $^{12}C$, $^{13}C$ y $^{14}C$; O puede estar en cualquier forma isotópica, lo que incluye $^{16}O$ y $^{18}O$; F puede estar en cualquier forma isotópica, lo que incluye $^{18}F$ y $^{19}F$; y similares.

Los siguientes términos pretenden tener los significados que se presentan más abajo y son útiles para la comprensión de la descripción y el alcance pretendido de la presente invención. Cuando se describe la invención, que puede incluir compuestos y sales aceptables farmacéuticamente de estos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y los métodos para usar tales compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique de cualquier otra manera. Se entenderá además que cuando se describan en la presente descripción cualquiera de las porciones definidas en lo sucesivo más abajo pueden estar sustituidas con una variedad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas pretenden incluir tales porciones sustituidas dentro de su alcance como se expone más abajo. A menos que se declare de cualquier otra manera, el término “sustituido” se define como se expone más abajo. Deberá entenderse además que los términos “grupos” y “radicales” pueden

considerarse intercambiables cuando se usan en la presente descripción. Los artículos “un” y “una” pueden usarse en la presente descripción para referirse a uno o más de uno (*es decir*, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A manera de ejemplo “un análogo” significa un análogo o más de un análogo.

Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende que abarque cada valor y subintervalo dentro de ese intervalo. Por ejemplo, “alquilo $C_{1–6}$” pretende abarcar, alquilo $C_1$, $C_2$, $C_3$, $C_4$, $C_5$, $C_6$, $C_{1–6}$, $C_{1–5}$, $C_{1-4}$, $C_{1-3}$, $C_{1-2}$, $C_{2-6}$, $C_{2-5}$, $C_{2-4}$, $C_{2-3}$, $C_{3-6}$, $C_{3-5}$, $C_{3-4}$, $C_{4-6}$, $C_{4-5}$ y $C_{5-6}$.

Como se usa en la presente, “alquilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (alquilo “$C_{1–20}$”). En algunas modalidades, un grupo “alquilo” tiene de 1 a 10 átomos de carbono (alquilo “$C_{1–10}$”). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono (alquilo “$C_{1–9}$”). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono (alquilo “$C_{1–8}$”). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono (alquilo “$C_{1–7}$”). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo “$C_{1–6}$”). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono (alquilo “$C_{1–5}$”). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo “$C_{1–4}$”). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono (alquilo “$C_{1–3}$”). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono (alquilo “$C_{1–2}$”). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono (alquilo “$C_1$”). Ejemplos de grupos alquilo $C_{1–6}$ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y similares.

Como se usa en la presente, “alquenilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces carbono-carbono) y, opcionalmente, uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 triples enlaces carbono-carbono) (“alquenilo $C_{2-20}$”). En ciertas modalidades, el alquenilo no contiene triples enlaces. En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo $C_{2-10}$”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo $C_{2-9}$”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo $C_{2-8}$”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo $C_{2-7}$”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a

6 átomos de carbono ("alquenilo $C_{2-6}$"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo $C_{2-5}$"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo $C_{2-4}$"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo $C_{2-3}$"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo $C_2$"). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tales como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquenilo $C_{2-4}$ incluyen etenilo ($C_2$), 1-propenilo ($C_3$), 2-propenilo ($C_3$), 1-butenilo ($C_4$), 2-butenilo ($C_4$), butadienilo ($C_4$) y similares. Ejemplos de grupos alquenilo $C_{2-6}$ incluyen los grupos alquenilo $C_{2-4}$ mencionados anteriormente así como también pentenilo ($C_5$), pentadienilo ($C_5$), hexenilo ($C_6$) y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo ($C_7$), octenilo ($C_8$), octatrienilo ($C_8$) y similares.

Como se usa en la presente, “alquinilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 triples enlaces carbono-carbono) y, opcionalmente, uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces carbono-carbono) (“alquinilo $C_{2-20}$”). En ciertas modalidades, el alquinilo no contiene dobles enlaces. En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo $C_{2-10}$"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo $C_{2-9}$"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo $C_{2-8}$"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo $C_{2-7}$"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo $C_{2-6}$"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo $C_{2-5}$"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo $C_{2-4}$"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo $C_{2-3}$"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo $C_2$"). El uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tales como en 2-butinilo) o terminales (tal como en 1-butinilo). Ejemplos de grupos alquinilo $C_{2-4}$ incluyen, sin limitación, etinilo ($C_2$), 1-propinilo ($C_3$), 2-propinilo ($C_3$), 1-butinilo ($C_4$), 2-butinilo ($C_4$) y similares. Ejemplos de grupos alquenilo $C_{2-6}$ incluyen los grupos alquinilo $C_{2-4}$ mencionados anteriormente así como también pentinilo ($C_5$), hexinilo ($C_6$) y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo ($C_7$), octinilo ($C_8$) y similares.

Como se usa en la presente, “alquileno”, “alquenileno” y “alquinileno” se refieren a un radical divalente de un grupo alquilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente. Cuando se proporciona un intervalo o número de carbonos para un grupo “alquileno”, “alquenileno” o “alquinileno” particular, se entiende que el intervalo o número se refiere al intervalo o número de carbonos en la cadena divalente de carbono lineal. Los grupos “alquileno”, “alquenileno” y “alquinileno” pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes como se describe en la presente descripción.

Como se usa en la presente, “arilo” se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una serie cíclica) que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático (“arilo $C_{6–14}$”). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo $C_6$ "; por ejemplo, fenilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo $C_{10}$"; por ejemplo, naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo $C_{14}$"; por ejemplo, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillo en donde el anillo de arilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el radical o punto de unión está en el anillo de arilo y, en tales casos, el número de átomos de carbono aún designa el número de átomos de carbono en el sistema de anillo arilo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. Particularmente, los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, y tetrahidronaftilo.

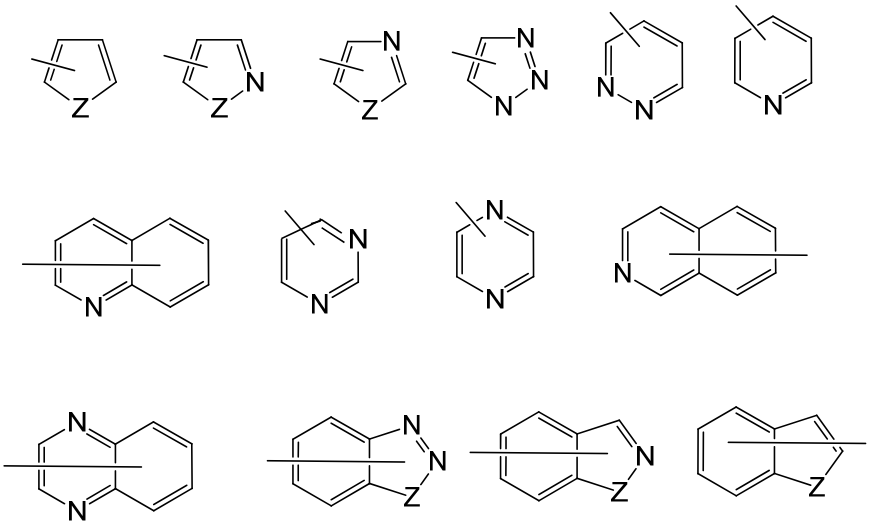
Como se usa en la presente, “heteroarilo” se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros (por ejemplo, que tiene 6 o 10 electrones compartidos en una serie cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5-10 miembros”). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede

ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillo heteroarilo bicíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillo en donde el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el punto de unión está en el anillo heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo aún designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillo en donde el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en donde el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillo (arilo/heteroarilo) fusionado. Grupos heteroarilo bicíclicos en donde un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares) el punto de unión puede estar en cualquier anillo, es decir, el anillo porta un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5–10 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5–8 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5–6 miembros"). En algunas modalidades, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1–3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1–2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo de 7 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



en donde cada Z se selecciona de carbonilo, N, $NR^{65}$, O y S; y $R^{65}$ es independientemente hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_8$, carbociclilo $C_3$-$C_{10}$, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo $C_6$-$C_{10}$ y heteroarilo de 5-10 miembros.

Como se usa en la presente, “carbociclilo” o “carbocíclico” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo $C_{3–10}$”) y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo $C_{3-8}$”). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo $C_{3-6}$”). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo $C_{5-10}$”). Los grupos carbociclilo $C_{3-6}$ ilustrativos incluyen, sin limitación, ciclopropilo ($C_3$), ciclobutilo ($C_4$), ciclobutenilo ($C_4$), ciclopentilo ($C_5$), ciclopentenilo ($C_5$), ciclohexilo ($C_6$), ciclohexenilo ($C_6$), ciclohexadienilo ($C_6$) y similares. Los grupos carbociclilo $C_{3-8}$ ilustrativos incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo $C_{3-6}$ mencionados anteriormente así como también cicloheptilo ($C_7$), cicloheptenilo ($C_7$), cicloheptadienilo ($C_7$), cicloheptatrienilo ($C_7$), ciclooctilo ($C_8$), ciclooctenilo ($C_8$), biciclo[2.2.1]heptanilo ($C_7$), biciclo[2.2.2]octanilo ($C_8$) y similares. Los grupos carbociclilo $C_{3–10}$ ilustrativos incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo $C_{3-8}$ mencionados anteriormente así como también ciclononilo ($C_9$), ciclononenilo ($C_9$), ciclodecilo ($C_{10}$), ciclodecenilo ($C_{10}$), octahidro–1*H*–indenilo ($C_9$), decahidronaftalenilo ($C_{10}$), espiro[4.5]decanilo ($C_{10}$) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contiene un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. "Carbociclilo” también incluye sistemas de anillo en donde el anillo de carbociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en donde el punto de unión está en el anillo de carbociclilo y, en tales casos, el número de carbonos aún designa el número de carbonos en el sistema de anillo carbocíclico.

El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado cíclico, bicíclico o cíclico con puente (por ejemplo, adamantilo) de 3-12, 3-8, 4-8 o 4-6 carbonos, denominado en la presente descripción, por ejemplo, como “cicloalquilo $C_{4-8}$”, derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexanos, ciclopentanos, ciclobutanos o ciclopropanos. A menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, alcanoilo, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno,

haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo o tiocarbonilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar fusionados con otros grupos cicloalquilo, arilo o heterociclilo. En ciertas modalidades, el grupo cicloalquilo no está sustituido, es decir, está no sustituido.

Como se usa en la presente, “heterociclilo” o “heterocíclico” se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio (“heterociclilo de 3-10 miembros”). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. Los sistemas de anillos heterociclilo bicíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo” también incluye sistemas de anillo en donde el anillo de heterociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo en donde el punto de unión está en el anillo de carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillo en donde el anillo de heterociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión está en el anillo heterociclilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo aún designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heterociclilo.

En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio (“heterociclilo de 5-10 miembros”). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-8 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-6 miembros"). En algunas modalidades, el heterociclilo de 5–6 miembros tiene 1–3

heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heterociclilo de 3 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidinilo, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos fusionados a un anillo arilo $C_6$ (también denominado en la presente descripción como un anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluye, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo y similares. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos fusionados a un anillo arilo (también denominado en la presente descripción como un anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares.

Como se usa en la presente, “heterocileno” se refiere a un radical divalente de un heterociclo.

“Hetero” cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo se han reemplazado por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero puede aplicarse a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente tales como alquilo, por ejemplo, heteroalquilo; carbociclilo, por ejemplo, heterociclilo; arilo, por ejemplo heteroarilo; y similares, que tienen de 1 a 5, y particularmente, de 1 a 3 heteroátomos.

Como se usa en la presente, “ciano” se refiere a -CN.

Como se usa en la presente, “halo” o “halógeno” se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). En ciertas modalidades, el grupo halo es flúor o cloro.

Como se usa en la presente, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Como se usa en la presente, “nitro” se refiere a $-NO_2$.

Como se usa en la presente, “oxo” se refiere a -C=O.

En general, el término “sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza con un sustituyente permisible, por ejemplo, un sustituyente que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta transformación espontánea tal como por transposición, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique de otra forma, un grupo opcionalmente “sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando más de una posición en una estructura está sustituida, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición.

Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, –OH, $–OR^{aa}$, $–N(R^{cc})_2$, –CN, $–C(=O)R^{aa}$, $–C(=O)N(R^{cc})_2$, $–CO_2R^{aa}$, $–SO_2R^{aa}$, $–C(=NR^{bb})\ R^{aa}$, $–C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $–C(=NR^{cc})\ N(R^{cc})_2$, $–SO_2N(R^{cc})_2$, $–SO_2R^{cc}$, $–SO_2OR^{cc}$, $–SOR^{aa}$, $–C(=S)N(R^{cc})_2$, $–C(=O)SR^{cc}$, $–C(=S)SR^{cc}$, $–P(=O)_2R^{aa}$, $–P(=O)(R^{aa})_2$, $–P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $–P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo $C_{1\text{-}10}$, perhaloalquilo $C_{1\text{-}10}$, alquenilo $C_{2\text{-}10}$, alquinilo $C_{2\text{-}10}$, carbociclilo $C_{3–10}$, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo $C_{6–14}$ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos $R^{cc}$ unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo

de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos $R^{dd}$, y en donde $R^{aa}$, $R^{bb}$, $R^{cc}$ y $R^{dd}$ son como se definió anteriormente.

Estos y otros sustituyentes ilustrativos se describen con más detalle en la **Descripción detallada**, **Ejemplos** y **Reivindicaciones**. No se pretende que la invención esté limitada de ninguna manera por la lista de sustituyentes ilustrativos anterior.

*Otras Definiciones*

El término “sal aceptable farmacéuticamente” se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y se corresponden con una relación razonable de beneficio/riesgo. Las sales aceptables farmacéuticamente se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Berge *y otros*, describen sales aceptables farmacéuticamente en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1–19, y Gould, Salt selection for basic drugs, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986) 201-217. Las sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de las bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas aceptables farmacéuticamente son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tal como el intercambio iónico. Otras sales aceptables farmacéuticamente incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales aceptables farmacéuticamente derivadas de

bases adecuadas incluyen sales metálicas alcalinas, metálicas alcalinotérreas, amonio y $N^+$(alquilo $C_{1–4}$)$_4$. Las sales metálicas alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Sales aceptables farmacéuticamente adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, cationes de amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y aril sulfonato.

Como se usa en la presente, un “sujeto” al que se contempla la administración incluye, pero no se limita a, humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, un bebé, un niño, un adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/o un animal no humano, por ejemplo, un mamífero tal como primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus), vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En ciertas modalidades, el sujeto es un humano. En ciertas modalidades, el sujeto es un animal no humano. Los términos “humano”, “paciente”, y “sujeto” se usan indistintamente en la presente descripción.

Enfermedad, trastorno y afección se usan indistintamente en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, los términos “tratar” y “tratamiento” contemplan una acción que se produce mientras un sujeto padece la enfermedad, trastorno o afección especificada, que reduce la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección, o retrasa o ralentiza la progresión de la enfermedad, trastorno o afección (también “tratamiento terapéutico”).

En general, la “cantidad efectiva” de un compuesto se refiere a la cantidad suficiente para obtener la respuesta biológica deseada. Como apreciarán los expertos en esta técnica, la cantidad efectiva de un compuesto de la invención puede variar en dependencia de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que se trata, el modo de administración, y la edad, peso, salud y condición del sujeto.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con

otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección. El término “cantidad terapéuticamente efectiva” puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

En una modalidad alternativa, la presente invención contempla la administración de los compuestos de la presente invención o una sal aceptable farmacéuticamente o una composición aceptable farmacéuticamente de esta, como profiláctico antes de que un sujeto comience a padecer la enfermedad, trastorno o afección especificada. Como se usa en la presente, “tratamiento profiláctico” contempla una acción que se produce antes de que un sujeto comience a padecer la enfermedad, trastorno o afección especificada. Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, una “cantidad profilácticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad, trastorno o afección. El término “cantidad profilácticamente efectiva” puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

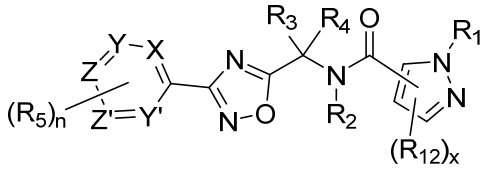
Como se usa en la presente, una “enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función en KCNT1” se refiere a una enfermedad o afección que está asociada con, es provocada parcial o completamente por, o tiene uno o más síntomas que son parcial o completamente provocados por una mutación en KCNT1 que da como resultado un fenotipo de ganancia de función, es decir, un aumento en la actividad del canal de potasio codificado por KCNT1 que da como resultado un aumento en la corriente celular completa.

Como se usa en la presente, una “mutación de ganancia de función” es una mutación en KCNT1 que da como resultado un aumento en la actividad del canal de potasio codificado por KCNT1. La actividad puede evaluarse, por ejemplo, mediante un ensayo de flujo de iones o electrofisiología (por ejemplo, mediante el uso de la técnica de fijación en parche de células completas). Típicamente, una mutación de ganancia de función da como resultado un aumento de al menos o aproximadamente 20 %, 30

%, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 %, 200 %, 225 %, 250 %, 275 %, 300 %, 325 %, 350 %, 375 %, 400 % o más en comparación con la actividad de un canal de potasio codificado por un KCNT1 de tipo salvaje.

**Compuestos y composiciones**

En un aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula **I**:



(**I**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde

X, Y, Z, Y' y Z' se seleccionan cada uno independientemente de CH y N, en donde el hidrógeno de CH puede estar sustituido con $R_5$, en donde al menos 3 seleccionados de X, Y, Z, Y' y Z' son CH;

$R_1$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo, en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $C(O)N(R_9)_2$, $N(R_9)_2$, cicloalquilo $C_{3-7}$, fenilo, heteroarilo de 3-10 miembros y alcoxi $C_{1-6}$;

$R_{12}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo, en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$; o

dos $R_{12}$ en carbonos adyacentes pueden tomarse junto con los dos carbonos donde $R_{12}$ están unidos para formar un anillo carbocíclico;

x es 0, 1 o 2;

$R_2$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-4}$;

$R_3$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo; y $R_4$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ e hidrógeno; o $R_3$ y $R_4$ pueden tomarse junto con el carbono unido a $R_3$ y $R_4$ para formar un cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros; en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros,

heteroarilo de 3-10 miembros, fenilo, cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $R_7$;

cada $R_5$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-$N(R_9)_2$, alquileno $C_{1-6}$-O-cicloalquilo $C_{3-10}$, alcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$ sustituido con cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, haloalcoxi $C_{1-6}$, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alcoxi $C_{1-6}$, heteroarilo de 3-10 miembros, alquileno $C_{1-6}$-OH, alquileno $C_{1-6}$-alcoxi $C_{1-6}$, OH, $N(R_9)_2$, -$C(O)OR_8$, $C(O)N(R_9)_2$, alquileno $C_{1-6}$-CN, -CN, -$S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-$S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, -$S(O)_2$-$N(R_9)_2$, -OC(O)alquilo $C_{1-6}$, -O-cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alquilo $C_{1-6}$ y cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

$R_7$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en fenilo, alcoxi $C_{1-6}$, -OH, -$N(R_9)_2$, -$NR_9$-$SO_2$-alquilo $C_{1-6}$, -O-(alquileno $C_{1-6}$)-fenilo, cicloalquilo $C_{3-10}$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)N(R_9)_2$, -$NR_{10}C(O)$-$R_{11}$, -CN, -$S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, -$S(O)_2$-$N(R_9)_2$, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el fenilo, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, halógeno, -OH, alcoxi $C_{1-6}$ y -$N(R_9)_2$;

$R_8$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$;

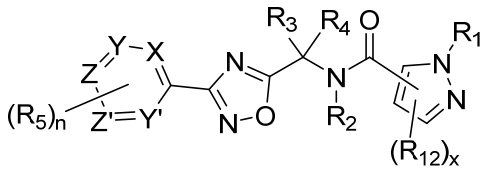
cada $R_9$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ y -(alquileno $C_{1-6}$)-OH, o los dos $R_9$ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno unido a los dos $R_9$ para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno y -OH;

cada $R_{10}$ es independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$;

$R_{11}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$ y -O-(alquileno $C_{1-6}$)-fenilo; y

cuando $R_3$ y $R_4$ son ambos hidrógeno, al menos uno seleccionado de X, Y, Z, Y' y Z' es N.

En otro aspecto, la presente descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **I**:


(**I**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde

X, Y, Z, Y' y Z' se seleccionan cada uno independientemente de CH y N, en donde el hidrógeno de CH puede estar sustituido con $R_5$, en donde al menos 3 seleccionados de X, Y, Z, Y' y Z' son CH;

$R_1$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo, en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $C(O)N(R_9)_2$, $N(R_9)_2$, cicloalquilo $C_{3-7}$, fenilo, heteroarilo de 3-10 miembros y alcoxi $C_{1-6}$;

$R_{12}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo, en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$; o

dos $R_{12}$ en carbonos adyacentes pueden tomarse junto con los dos carbonos donde $R_{12}$ están unidos para formar un anillo carbocíclico;

x es 0, 1 o 2;

$R_2$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-4}$;

$R_3$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo; y $R_4$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ e hidrógeno; o $R_3$ y $R_4$ pueden tomarse junto con el carbono unido a $R_3$ y $R_4$ para formar un cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros; en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros, fenilo, cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $R_7$;

cada $R_5$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-$N(R_9)_2$, alquileno $C_{1-6}$-O-cicloalquilo $C_{3-10}$, alcoxi $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$ sustituido con cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, haloalcoxi $C_{1-6}$, heterociclilo de 3-10 miembros

opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alcoxi $C_{1-6}$, heteroarilo de 3-10 miembros, alquileno $C_{1-6}$-OH, alquileno $C_{1-6}$-alcoxi $C_{1-6}$, OH, $N(R_9)_2$, $-C(O)OR_8$, $C(O)N(R_9)_2$, alquileno $C_{1-6}$-CN, -CN, $-S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-$S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, $-S(O)_2-N(R_9)_2$, -OC(O)alquilo $C_{1-6}$, -O-cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alquilo $C_{1-6}$ y cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

$R_7$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en fenilo, alcoxi $C_{1-6}$, -OH, $-N(R_9)_2$, $-NR_9-SO_2$-alquilo $C_{1-6}$, -O-(alquileno $C_{1-6}$)-fenilo, cicloalquilo $C_{3-10}$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)N(R_9)_2$, $-NR_{10}C(O)-R_{11}$, -CN, $-S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, $-S(O)_2-N(R_9)_2$, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el fenilo, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, halógeno, -OH, alcoxi $C_{1-6}$ y $-N(R_9)_2$;

$R_8$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$;

cada $R_9$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ y -(alquileno $C_{1-6}$)-OH, o los dos $R_9$ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno unido a los dos $R_9$ para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno y -OH;

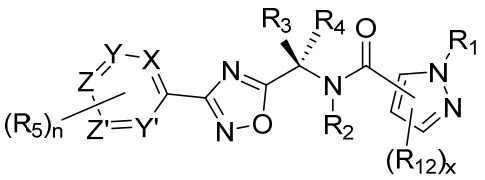
cada $R_{10}$ es independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$;

$R_{11}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$ y -O-(alquileno $C_{1-6}$)-fenilo; y

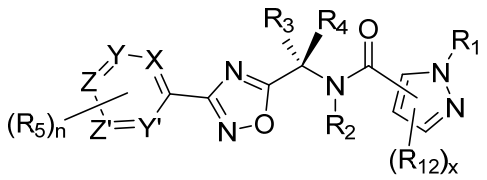
cuando $R_3$ y $R_4$ son ambos hidrógeno, al menos uno seleccionado de X, Y, Z, Y' y Z' es N;

y un excipiente aceptable farmacéuticamente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-I** o Fórmula **I-II**:




(**I-I**) o



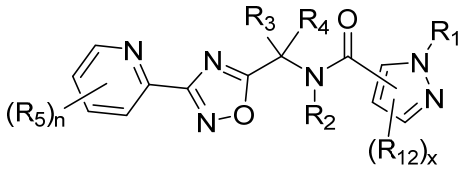

(**I-II**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, uno de X, Y, Z, Y' y Z' es N y los otros cuatro son CH.

En algunas modalidades, dos de X, Y, Z, Y' y Z' son N y los otros tres son CH.

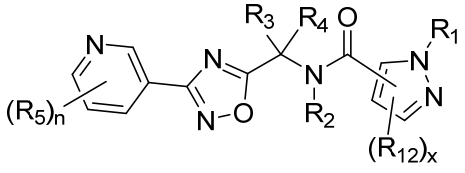
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-a**:



(**I-a**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

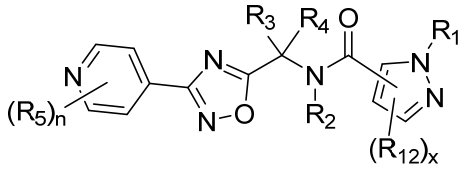
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-b**:



(**I-b**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

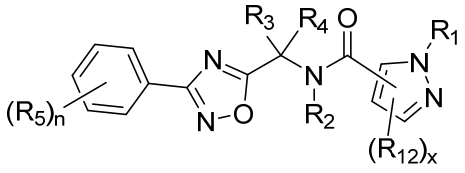
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-c**:



(**I-c**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

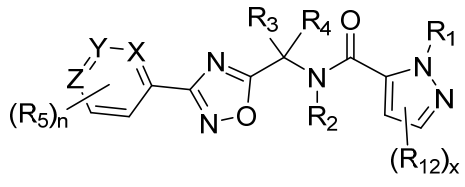
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-d**:



(**I-d**),

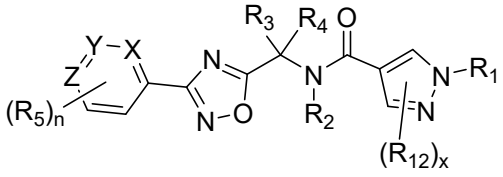
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-e**:


(**I-e**),

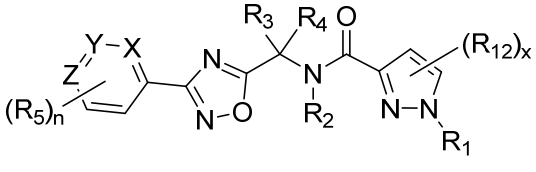
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-f**:


(**I-f**),

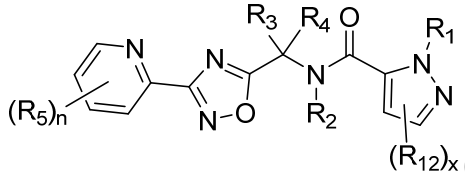
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-g**:


(**I-g**),

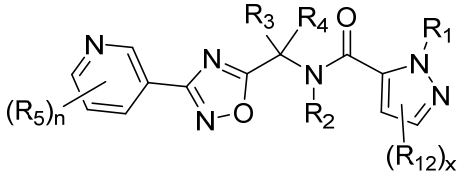
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-h**:


(**I-h**),

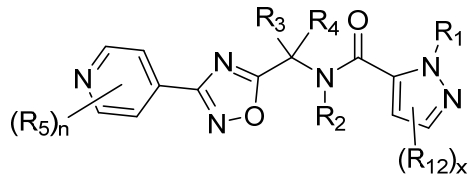
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-i**:


(**I-i**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

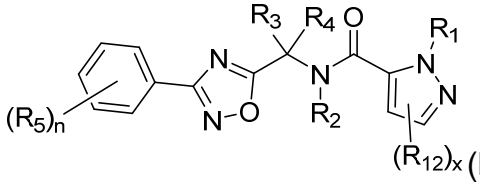
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-j**:



(**I-j**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

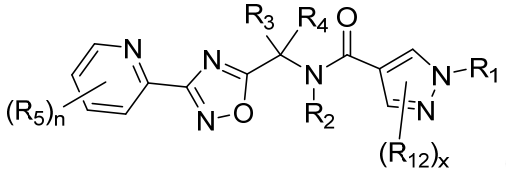
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-k**:



(**I-k**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

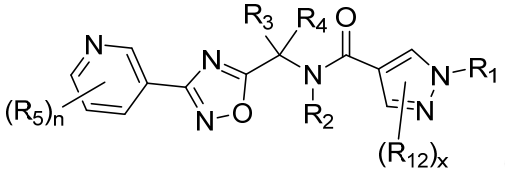
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-l**:



(**I-l**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

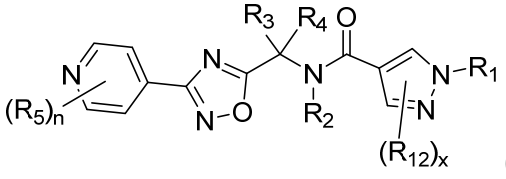
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-m**:



(**I-m**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

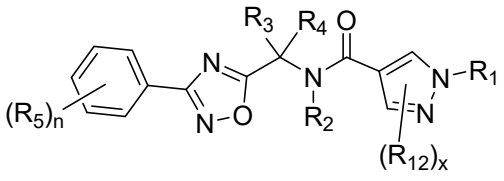
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-n**:



(**I-n**),

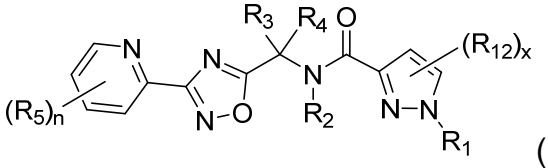
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-o**:


(**I-o**),

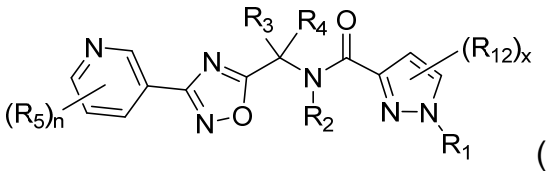
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-p**:


(**I-p**),

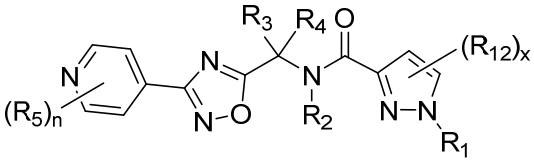
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-q**:


(**I-q**),

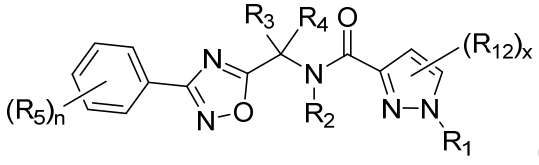
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-r**:


(**I-r**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **I-s**:


(**I-s**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_2$ es hidrógeno. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a),

(I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_2$ es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_3$ es hidrógeno. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_3$ es alquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_3$ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_3$ es metilo. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_3$ es etilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_3$ es alquilo $C_{1-6}$ sustituido con alcoxi $C_{1-6}$, -OH o $-C(O)OR_8$.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_4$ es hidrógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_3$ y $R_4$ se toman junto con el carbono unido a $R_3$ y $R_4$ para formar un cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros. En algunas modalidades, el cicloalquileno $C_{3-7}$ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunas modalidades, el heterocicleno de 3-7 miembros se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), cada $R_5$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, O-cicloalquilo $C_{3-10}$, -OH, -CN, $N(R_9)_2$ y $-C(O)OR_8$.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)),

cada $R_5$ es metilo. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), cada $R_5$ es halógeno. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), cada $R_5$ es -F. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), cada $R_5$ es -Cl. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), cada $R_5$ es metoxi. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), cada $R_5$ es $-CF_3$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), cada $R_5$ es $-CHF_2$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), cada $R_5$ es $-C(O)OR_8$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), cada $R_5$ es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_5$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en ciclopropilo, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2$ $-CHF_2$, -O-ciclopropilo, -O-isopropilo, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ y $-CH_2OCH_3$.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), n es 1. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), n es 2.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), n es 1 y $R_5$ esta en la posición *meta*. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), n es 2 y los dos $R_5$ están en las posiciones *orto* y

*para*. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), n es 2 y los dos $R_5$ están en las posiciones *meta* y *para*. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), n es 2 y los dos $R_5$ están en las posiciones *meta*.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con alcoxi $C_{1-6}$, $N(R_9)_2$, $C(O)N(R_9)_2$, cicloalquilo $C_{3-7}$, piridilo, tetrahidropiranilo o fenilo, haloalquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y piridilo opcionalmente sustituido con halógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es alquilo $C_{1-6}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es metilo. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es etilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es haloalquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es $-CH_2-CHF_2$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es $-CHF_2$.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es cicloalquilo $C_{3-7}$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es ciclopropilo. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es ciclobutilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es alquilo $C_{1-6}$ sustituido con alcoxi $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es alquilo $C_{1-6}$ sustituido con metoxi.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es alquilo $C_{1-6}$ sustituido con cicloalquilo $C_{3-7}$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es alquilo $C_{1-6}$ sustituido con ciclopropilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_1$ es fenilo sustituido con halógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo, en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno y alcoxi $C_{1-6}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-7}$ y fenilo opcionalmente sustituido con halógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ es cicloalquilo $C_{3-7}$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ es ciclopropilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ es alquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ es etilo. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-

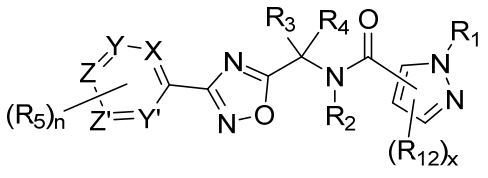
II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ es metilo. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ es t-butilo. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ es isopropilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ es haloalquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ es $-CF_3$. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ es $-CHF_2$.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), $R_{12}$ es fenilo opcionalmente sustituido con -F.

En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), x es 1. En algunas modalidades de la Fórmula (I) (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), x es 2.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula **II**:



(**II**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde

uno o dos seleccionados de X, Y, Z, Y' y Z' son N, y los otros son CH, en donde el hidrógeno de CH puede estar sustituido con $R_5$;

$R_1$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo, en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, $C(O)N(R_9)_2$, $N(R_9)_2$, cicloalquilo $C_{3-7}$, fenilo, heteroarilo de 3-10 miembros y alcoxi $C_{1-6}$;

$R_{12}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo, en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$; o

dos $R_{12}$ en carbonos adyacentes pueden tomarse junto con los dos carbonos donde $R_{12}$ están unidos para formar un anillo carbocíclico;

x es 0, 1 o 2;

$R_2$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-4}$;

$R_3$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo; y $R_4$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ e hidrógeno; o $R_3$ y $R_4$ pueden tomarse junto con el carbono unido a $R_3$ y $R_4$ para formar un cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros; en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros, fenilo, cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $R_7$;

cada $R_5$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-$N(R_9)_2$, alquileno $C_{1-6}$-O-cicloalquilo $C_{3-10}$, alcoxi $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con cicloalquilo $C_{3-7}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alcoxi $C_{1-6}$, heteroarilo de 3-10 miembros, -alquileno $C_{1-6}$-OH, alquileno $C_{1-6}$-alcoxi $C_{1-6}$, OH, -$N(R_9)_2$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)N(R_9)_2$, -alquileno $C_{1-6}$-CN, -CN, -$S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-$S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, -$S(O)_2$-$N(R_9)_2$, -OC(O)alquilo $C_{1-6}$, -O-cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alquilo $C_{1-6}$ y cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$;

n se selecciona del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

$R_7$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en fenilo, alcoxi $C_{1-6}$, -OH, -$N(R_9)_2$, -$NR_9$-$SO_2$-alquilo $C_{1-6}$, -O-(alquileno $C_{1-6}$)-fenilo, cicloalquilo $C_{3-10}$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)N(R_9)_2$, -$NR_{10}C(O)$-$R_{11}$, -CN, -$S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, -$S(O)_2$-$N(R_9)_2$, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el fenilo, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno

independientemente del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, halógeno, -OH, alcoxi $C_{1-6}$ y $-N(R_9)_2$;

$R_8$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ y cicloalquilo $C_{3-10}$;

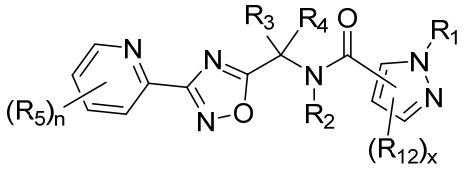
cada $R_9$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ y -(alquileno $C_{1-6}$)-OH, o los dos $R_9$ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno unido a los dos $R_9$ para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno y -OH;

cada $R_{10}$ es independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$; y

$R_{11}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$ y -O-(alquileno $C_{1-6}$)-fenilo.

En algunas modalidades, dos de X, Y, Z, Y' y Z' son N y los otros tres son CH.

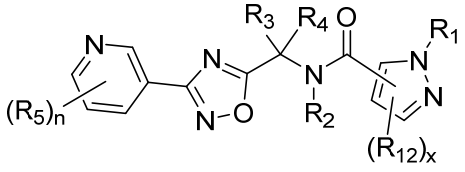
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-a**:



(**II-a**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

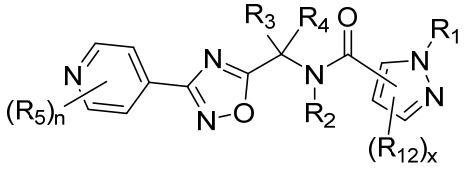
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-b**:



(**II-b**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

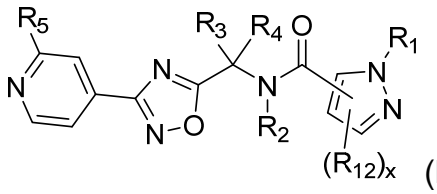
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-c**:



(**II-c**),

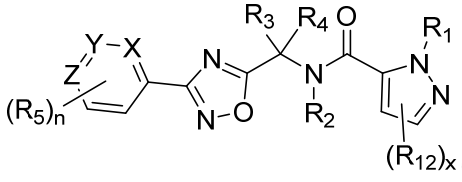
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-d:**


(**II-d**),

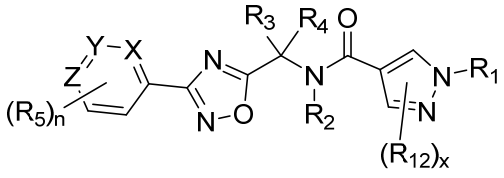
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-e**:


(**II-e**),

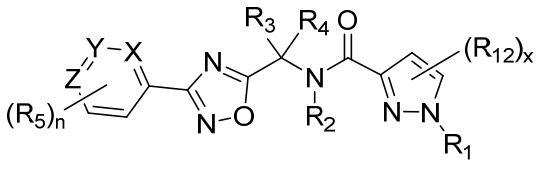
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-f**:


(**II-f**),

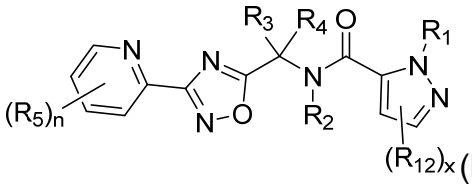
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-g**:


(**II-g**),

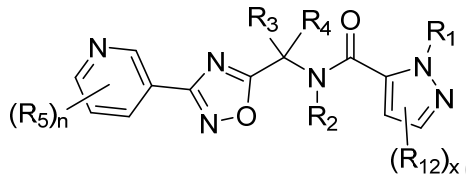
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-h**:


(**II-h**),

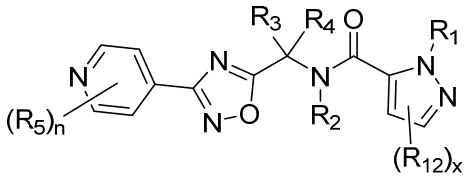
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-i**:


(**II-i**),

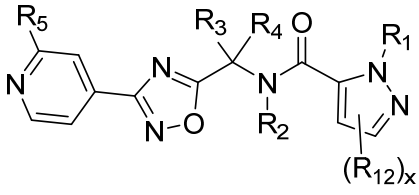
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-j**:


(**II-j**),

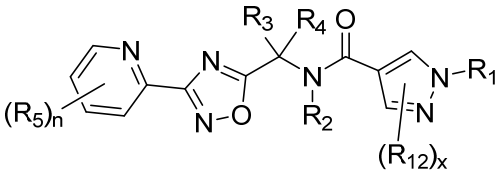
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-k**:


(**II-k**),

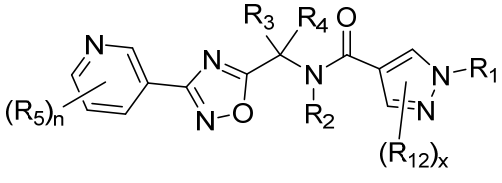
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-l**:


(**II-l**),

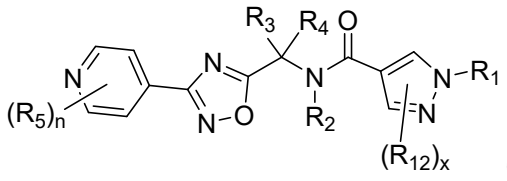
o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-m**:


(**II-m**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

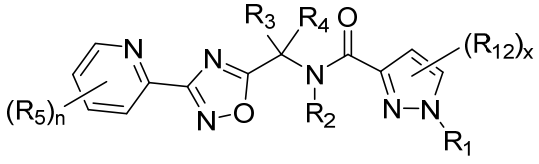
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-n**:



(**II-n**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

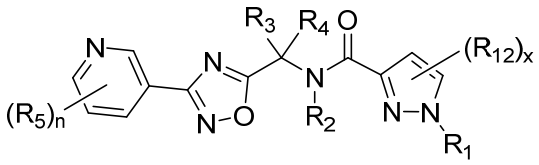
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-p**:



(**II-p**),

una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

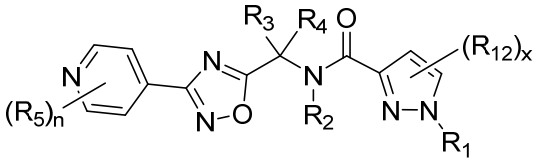
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-q**:



(**II-q**),

una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

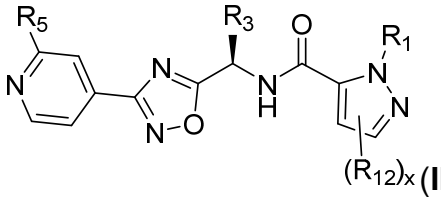
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-r**:



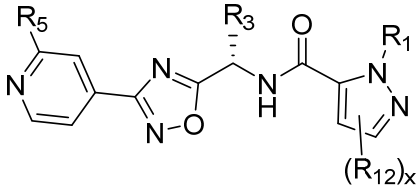
(**II-r**),

una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula **II-k1** o Fórmula **II-k2**:



(**II-k1**)



(**II-k2**),

una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q) o (II-r)), n es 1. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q) o (II-r)), n es 2.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q) o (II-r)), n es 1 y $R_5$ está en la posición *meta*. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q) o (II-r)), n es 2 y los dos $R_5$ están en las posiciones *orto* y *para*. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q) o (II-r)), n es 2 y los dos $R_5$ están en las posiciones *meta* y *para*. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q) o (II-r)), n es 2 y los dos $R_5$ están en las posiciones *meta*.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q) o (II-r)), $R_3$ y $R_4$ se toman junto con el carbono unido a $R_3$ y $R_4$ para formar un cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros. En algunas modalidades, el cicloalquileno $C_{3-7}$ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunas modalidades, el heterocicleno de 3-7 miembros se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q) o (II-r)), $R_4$ es hidrógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q) o (II-r)), $R_2$ es hidrógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q) o (II-r)), $R_2$ es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_3$ es alquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-

p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_3$ es metilo. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_3$ es etilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_3$ es alquilo $C_{1-6}$ sustituido con alcoxi $C_{1-6}$, -OH o $-C(O)OR_8$.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_3$ es hidrógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), cada $R_5$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, O-cicloalquilo $C_{3-10}$, -CN, alquileno $C_{1-6}$-alcoxi $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-$N(R_9)_2$, $N(R_9)_2$ y $-C(O)OR_8$.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es alquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es halógeno. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es -F. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es -Cl.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es haloalquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es $CF_3$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es $CF_2H$.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es alcoxi $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es metoxi.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es cicloalquilo $C_{3-10}$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es ciclopropilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_5$ es $-C(O)OR_8$.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_1$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con alcoxi $C_{1-6}$, $N(R_9)_2$, $C(O)N(R_9)_2$, cicloalquilo $C_{3-7}$, piridilo, tetrahidropiranilo o fenilo, haloalquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-7}$, fenilo y piridilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R^{-1}$ es alquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R^{-1}$ es metilo. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R^{-1}$ es etilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_1$ es haloalquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_1$ es $-CH_2-CHF_2$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_1$ es $-CHF_2$.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-

k2)), $R_1$ es cicloalquilo $C_{3-7}$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_1$ es ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_1$ es fenilo sustituido con halógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R^{-1}$ es alquilo $C_{1-6}$ sustituido con alcoxi $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R^{-1}$ es alquilo $C_{1-6}$ sustituido con $N(R_9)_2$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R^{-1}$ es alquilo $C_{1-6}$ sustituido con ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), x es 0 o 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), x es 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_{12}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$ y fenilo opcionalmente sustituido con halógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_{12}$ es alquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_{12}$ es metilo. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_{12}$ es etilo. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-

f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_{12}$ es t-butilo.

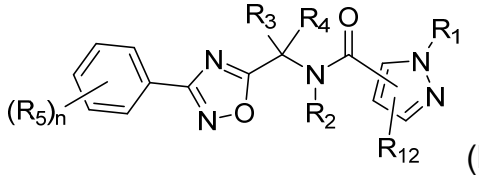
En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_{12}$ es haloalquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_{12}$ es $CF_3$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_{12}$ es $-CHF_2$.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_{12}$ es cicloalquilo $C_{3-7}$. En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), $R_{12}$ es ciclopropilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)),

En algunas modalidades de la Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), x es 0.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula **III**:




(**III**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde

$R_1$ es alquilo $C_{1-6}$ o cicloalquilo $C_{3-7}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ o cicloalquilo $C_{3-7}$ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alcoxi $C_{1-6}$;

$R_{12}$ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo saturado de 3-10 miembros y fenilo, en donde el cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo saturado de 3-10 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno y alcoxi $C_{1-6}$;

$R_2$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-4}$;

$R_3$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo; y $R_4$ se

selecciona de alquilo $C_{1-6}$ e hidrógeno; o $R_3$ y $R_4$ pueden tomarse junto con el carbono unido a $R_3$ y $R_4$ para formar un cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros; en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros, fenilo, cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $R_7$;

$R_5$ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros, -alquileno $C_{1-6}$-OH, OH, -C(O)$OR_8$, -C(O)$N(R_9)_2$, -alquileno $C_{1-6}$-CN, -CN, -$S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-$S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, -$S(O)_2$-$N(R_9)_2$, -OC(O)alquilo $C_{1-6}$ y -O-cicloalquilo $C_{1-3}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

$R_7$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en fenilo, alcoxi $C_{1-6}$, -OH, -O-(alquileno $C_{1-6}$)-fenilo, cicloalquilo $C_{3-10}$, -C(O)$OR_8$, -C(O)$N(R_9)_2$, -$NR_{10}$C(O)-$R_{11}$, -CN, -$S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, -$S(O)_2$-$N(R_9)_2$, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el fenilo, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, halógeno, -OH, alcoxi $C_{1-6}$ y -$N(R_9)_2$;

$R_8$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$;

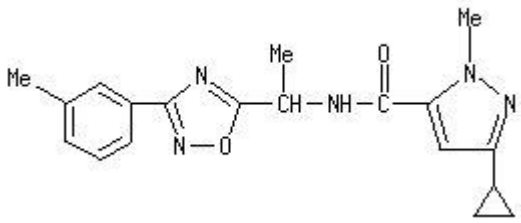
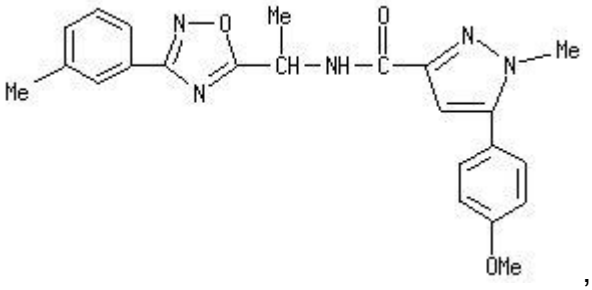
cada $R_9$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ y -(alquileno $C_{1-6}$)-OH, o los dos $R_9$ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno unido a los dos $R_9$ para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno y -OH;

cada $R_{10}$ es independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$;

$R_{11}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$ y -O-(alquileno $C_{1-6}$)-fenilo; y

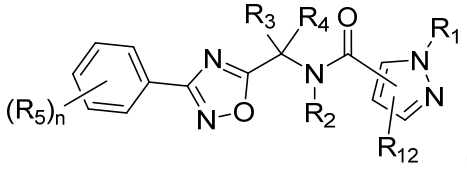
n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

en donde el compuesto no es:

una sal aceptable farmacéuticamente de este.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula **IV**:



(**IV**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde

$R_1$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$ y cicloalquilo $C_{3-7}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ o cicloalquilo $C_{3-7}$ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alcoxi $C_{1-6}$;

$R_{12}$ es alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alcoxi $C_{1-6}$;

$R_2$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-4}$;

$R_3$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo; y $R_4$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ e hidrógeno; o $R_3$ y $R_4$ pueden tomarse junto con el carbono unido a $R_3$ y $R_4$ para formar una cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros; en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros, fenilo, cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros puede estar opcionalmente sustituido con $R_7$;

$R_5$ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros, -alquileno $C_{1-6}$-OH, OH, -C(O)OR$_8$, -C(O)N($R_9$)$_2$, -alquileno $C_{1-6}$-CN, -CN, -S(O)$_2$-alquilo $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-S(O)$_2$-alquilo $C_{1-6}$, -S(O)$_2$-N($R_9$)$_2$, -OC(O)alquilo $C_{1-6}$ y -O-cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

$R_7$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en fenilo, alcoxi $C_{1-6}$, -OH, -O-(alquileno $C_{1-6}$)-fenilo, cicloalquilo $C_{3-10}$, -C(O)OR$_8$, -C(O)N($R_9$)$_2$, -NR$_{10}$C(O)-R$_{11}$, -CN, -S(O)$_2$-alquilo $C_{1-6}$, -S(O)$_2$-N($R_9$)$_2$, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el fenilo, cicloalquilo $C_{3-10}$,

heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, halógeno, -OH, alcoxi $C_{1-6}$ y $-N(R_9)_2$;

$R_8$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$;

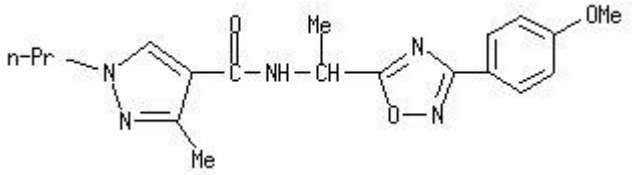
cada $R_9$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ y -(alquileno $C_{1-6}$)-OH, o los dos $R_9$ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno unido a los dos $R_9$ para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y -OH;

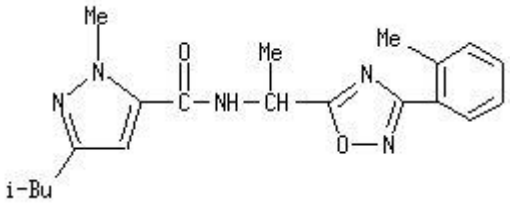
cada $R_{10}$ es independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$;

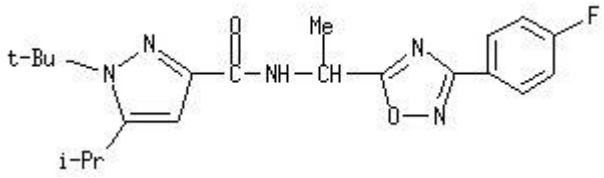
$R_{11}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$ y -O-(alquileno $C_{1-6}$)-fenilo; y

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

en donde el compuesto no es:

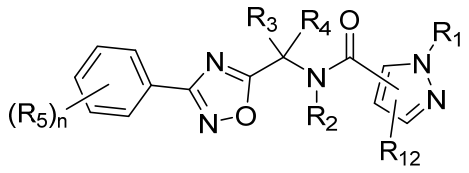


,


,


, o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula **V**:



(**V**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde

$R_1$ es fenilo o heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el fenilo o heteroarilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alcoxi $C_{1-6}$,

$R_{12}$ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo saturado de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo, en donde el cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo saturado de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10

miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno y alcoxi $C_{1-6}$;

$R_2$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-4}$;

$R_3$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo; y $R_4$ se selecciona de alquilo $C_{1-6}$ e hidrógeno; o $R_3$ y $R_4$ pueden tomarse junto con el carbono unido a $R_3$ y $R_4$ para formar un cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros; en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros, fenilo, cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más $R_7$;

$R_5$ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros, -alquileno $C_{1-6}$-OH, OH, $-C(O)OR_8$, $-C(O)N(R_9)_2$, -alquileno $C_{1-6}$-CN, -CN, $-S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-$S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, $-S(O)_2-N(R_9)_2$, -OC(O)alquilo $C_{1-6}$ y -O-cicloalquilo $C_{3-10}$;

$R_7$ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, alcoxi $C_{1-6}$, -OH, -O-(alquileno $C_{1-6}$)-fenilo, cicloalquilo $C_{3-7}$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)N(R_9)_2$, $-NR_{10}C(O)-R_{11}$, -CN, $-S(O)_z$-alquilo $C_{1-6}$, $-S(O)_z-N(R_9)_2$, heterociclilo de 3-7 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde el fenilo, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, halógeno, -OH, alcoxi $C_{1-6}$ y $-N(R_9)_2$;

$R_8$ es hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$;

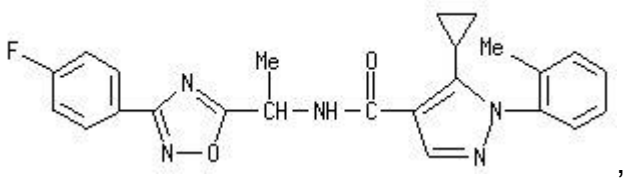
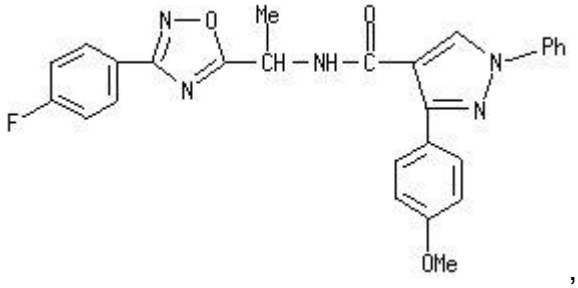
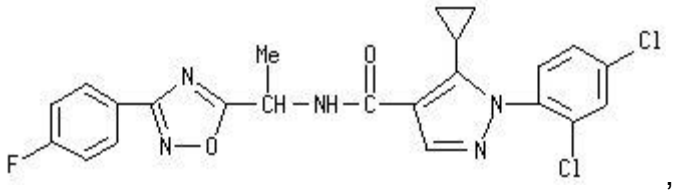
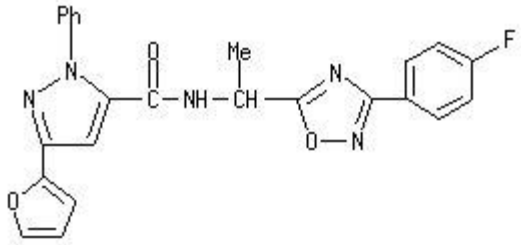
cada $R_9$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ y -(alquileno $C_{1-6}$)-OH, o los dos $R_9$ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno unido a los dos $R_9$ para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno y -OH;

cada $R_{10}$ es independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$;

$R_{11}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$ y -O-(alquileno $C_{1-6}$)-fenilo; y

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

en donde el compuesto no es:


,

,

,

, o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), (IV) o (V), $R_2$ es hidrógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), (IV) o (V), $R_3$ es alquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_3$ es metilo. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_3$ es etilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_3$ es alquilo $C_{1-6}$ sustituido con alcoxi $C_{1-6}$, -OH o -C(O)$OR_8$.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), (IV), or (V), $R_4$ es hidrógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_3$ y $R_4$ se toman junto con el carbono unido a $R_3$ y $R_4$ para formar un cicloalquileno $C_{3-7}$ o heterocicleno de 3-7 miembros.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_5$ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en ciclopropilo, -$OCH_2CH_3$, -$OCH_2$ -$CHF_2$, -O-ciclopropilo, -O-isopropilo, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$ y -$CH_2OCH_3$;

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), cada $R_5$ es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), cada $R_5$ es halógeno. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), cada $R_5$ es -F. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), cada $R_5$ es -Cl.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), cada $R_5$ es metoxi.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), cada $R_5$ es $-CF_3$.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), cada $R_5$ es $-CHF_2$.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), cada $R_5$ es $-C(O)OR_8$.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), n es 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), n es 2.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), n es 1 y $R_5$ está en la posición *meta*. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), n es 2 y los dos $R_5$ están en las posiciones *orto* y *para*. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), n es 2 y los dos $R_5$ están en las posiciones *meta* y *para*. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), n es 2 y los dos $R_5$ están en las posiciones *meta*.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), (IV) o (V), $R_1$ es alquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_1$ es metilo. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_1$ es etilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), (IV) o (V), $R_1$ es haloalquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_1$ es $-CH_2-CHF_2$. En algunas modalidades, de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_1$ es $-CHF_2$.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_1$ es cicloalquilo $C_{3-7}$. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_1$ es ciclopropilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_1$ es fenilo sustituido con halógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_{12}$ se selecciona del grupo que consiste en alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros y fenilo, en donde el alquilo $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 3-10 miembros o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno y alcoxi $C_{1-6}$.

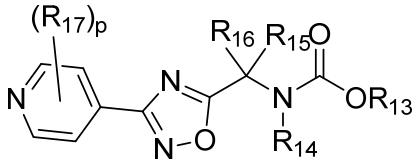
En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_{12}$ es cicloalquilo $C_{3-7}$. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_{12}$ es ciclopropilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_{12}$ es alquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_{12}$ es etilo. En algunas modalidades de la

Fórmula (III), (IV) o (V), $R_{12}$ es metilo. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_{12}$ es t-butilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_{12}$ es alquilo $C_{1-6}$. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_{12}$ es $-CF_3$. En algunas modalidades de la Fórmula (III), (IV) o (V), $R_{12}$ es $-CHF_2$.

En otro aspecto, la presente descripción presenta un compuesto de la Fórmula **VI**:



(**VI**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde

$R_{13}$ es alquilo $C_{1-6}$ o cicloalquilo $C_{3-10}$, en donde el alquilo $C_{1-6}$ o cicloalquilo $C_{3-10}$ está opcionalmente sustituido con fenilo;

$R_{14}$ es hidrogeno;

$R_{15}$ es alquilo $C_{1-6}$ o hidrógeno;

$R_{16}$ es alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi $C_{1-6}$, cicloalquilo $C_{3-10}$ o fenilo;

cada $R_{17}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-$N(R_{20})_2$, alquileno $C_{1-6}$-O-cicloalquilo $C_{3-10}$, alcoxi $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con cicloalquilo $C_{3-7}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alcoxi $C_{1-6}$, heteroarilo de 3-10 miembros, -alquileno $C_{1-6}$-OH, alquileno $C_{1-6}$-alcoxi $C_{1-6}$, OH, $-N(R_{20})_2$, $-C(O)OR_{19}$, $-C(O)N(R_{20})_2$, -alquileno $C_{1-6}$-CN, -CN, $-S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-$S(O)_2$-alquilo $C_{1-6}$, $-S(O)_2-N(R_{20})_2$, -OC(O)alquilo $C_{1-6}$, -O-cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alquilo $C_{1-6}$ y cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$;

p se selecciona del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

$R_{19}$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $C_{1-6}$ y cicloalquilo $C_{3-10}$;

cada $R_{20}$ es independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$; y

cada $R_{21}$ es independientemente hidrógeno o alquilo $C_{1-6}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI), $R_{13}$ se selecciona del grupo que consiste en etilo, terc-butilo, sec-butilo, isopropilo, bencilo y ciclopentilo.

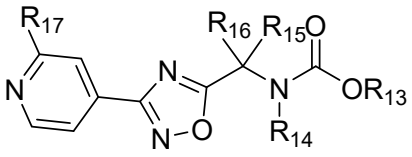
En algunas modalidades de la Fórmula (VI) $R_{15}$ es hidrógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI), $R_{16}$ es alquilo $C_{1-6}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI), $R_{16}$ es metilo o etilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI), p es 1 o 2.

En algunas modalidades de la Formula (VI), el compuesto es un compuesto de la Fórmula **VI-a**:



(**VI-a**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde las variables son como se definió anteriormente para la Fórmula VI.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI) (por ejemplo, (VI-a)), $R_{17}$ es alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$, alcoxi $C_{1-6}$, haloalcoxi $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-alcoxi $C_{1-6}$, -O-cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o cicloalquilo $C_{3-10}$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI) (por ejemplo, (VI-a)), $R_{17}$ es ciclopropilo opcionalmente sustituido con alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-6}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI) (por ejemplo, (VI-a)), $R_{17}$ es ciclopropilo opcionalmente sustituido con metilo o metoxi.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI) (por ejemplo, (VI-a)), $R_{17}$ es alquilo $C_{1-6}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI) (por ejemplo, (VI-a)), $R_{17}$ es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI) (por ejemplo, (VI-a)), $R_{17}$ es alcoxi $C_{1-6}$, alquileno $C_{1-6}$-alcoxi $C_{1-6}$, o haloalcoxi $C_{1-6}$.

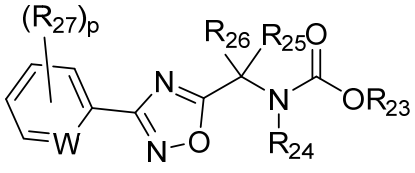
En algunas modalidades de la Fórmula (VI) (por ejemplo, (VI-a)), $R_{17}$ es $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $O-CH_2CHF_2$ o $-CH_2OCH_3$.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI) (por ejemplo, (VI-a)), $R_{17}$ es haloalquilo $C_{1-6}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI) (por ejemplo, (VI-a)), $R_{17}$ es $CHF_2$ o $CF_3$.

En algunas modalidades de la Fórmula (VI) (por ejemplo, (VI-a)) el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. 272, 247, 262, 273, 274, 275, 276, 277, 284, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295 y 296 en los Ejemplos, o una sal aceptable farmacéuticamente de estos.

En otro aspecto, la presente descripción presenta un compuesto de la Fórmula **VII**:



(**VII**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde

W es N o CH;

$R_{23}$ es alquilo $C_{1-6}$;

$R_{24}$ es hidrógeno;

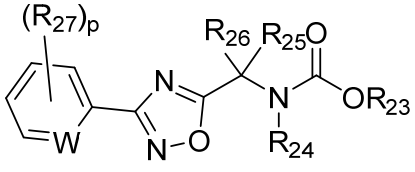
$R_{25}$ es alquilo $C_{1-6}$ o hidrógeno;

$R_{26}$ es alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alcoxi $C_{1-6}$;

cada $R_{27}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$; y

p se selecciona del grupo que consiste en 1, 2 y 3.

En otro aspecto, la presente descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **VII**:



(**VII**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este, en donde

W es N o CH;

$R_{23}$ es alquilo $C_{1-6}$;

$R_{24}$ es hidrógeno;

$R_{25}$ es alquilo $C_{1-6}$ o hidrógeno;

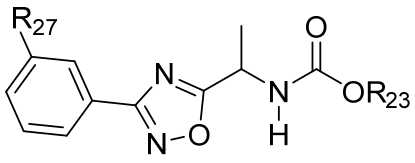
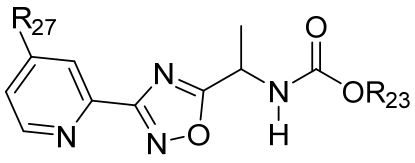
$R_{26}$ es alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alcoxi $C_{1-6}$;

cada $R_{27}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo $C_{1-6}$, haloalquilo $C_{1-6}$ y alcoxi $C_{1-6}$; y

p se selecciona del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

y un excipiente aceptable farmacéuticamente.

En algunas modalidades de la Fórmula (VII), el compuesto es un compuesto de la Fórmula VII-a o la Fórmula VII-b:


(**VII-a**),

(**VII-b**),

o una sal aceptable farmacéuticamente de este.

En algunas modalidades de la Fórmula (VII), p es 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (VII) (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)), $R_{23}$ es terc-butilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (VII), $R_{25}$ es hidrógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula (VII), $R_{26}$ es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (VII) (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)), $R_{27}$ es halógeno, alquilo $C_{1-6}$ o alcoxi $C_{1-6}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (VII) (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)), $R_{27}$ es fluoro.

En algunas modalidades de la Fórmula (VII) (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)), $R_{27}$ es $OCH_3$.

En algunas modalidades de la Fórmula (VII) (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)), $R_{27}$ es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (VII) (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)), el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. 281, 282, 283 y 285 en los Ejemplos, o un sal aceptable farmacéuticamente de estos.

En modalidades típicas, la presente invención pretende abarcar los compuestos descritos en la presente descripción y las sales, formas tautoméricas, polimorfos y profármacos aceptables farmacéuticamente de tales compuestos. En algunas modalidades, la presente invención incluye una sal de adición aceptable farmacéuticamente, un éster aceptable farmacéuticamente, un solvato (por ejemplo, hidrato) de una sal de adición, una forma tautomérica, todos los polimorfos, lo que incluye los polimorfos de hidratos y solvatos, un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, un diastereómero, una mezcla de diastereoisómeros, un estereoisómero o mezcla de estereoisómeros (puros o como una mezcla racémica o no racémica) de un compuesto descrito en la presente descripción, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II), (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m),

(II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII), (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)).

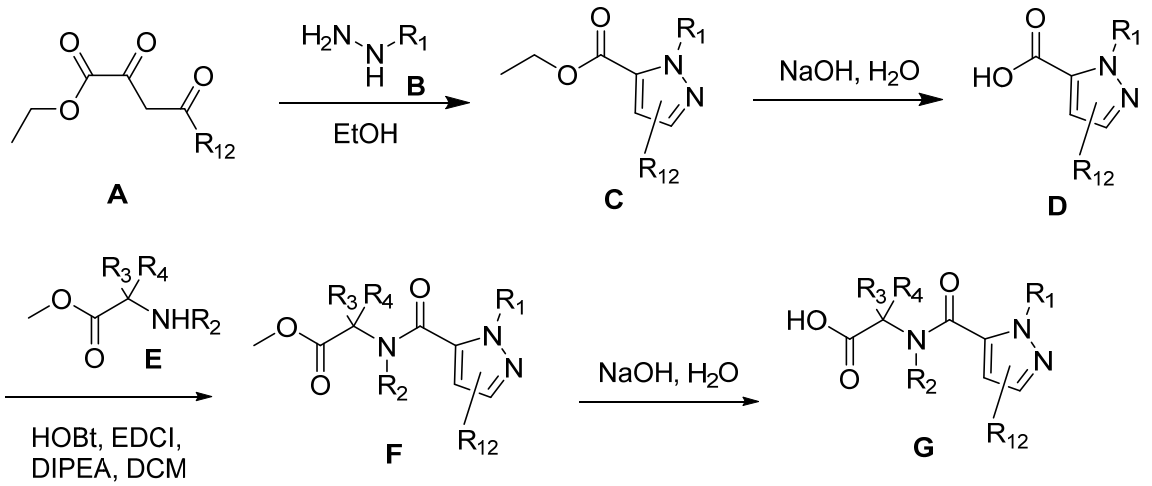
En cualquier y todos los aspectos, en algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos núms. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 278, 279, 280, 297, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309 y 310 en los Ejemplos, o una sal aceptable farmacéuticamente de estos.

**Esquemas generales sintéticos**

Los métodos ilustrativos para preparar los compuestos descritos en la presente descripción se ilustran en los siguientes esquemas sintéticos. Estos esquemas se dan con el propósito de ilustrar la invención y no deben considerarse de ninguna manera como limitantes del alcance o el espíritu de la invención.

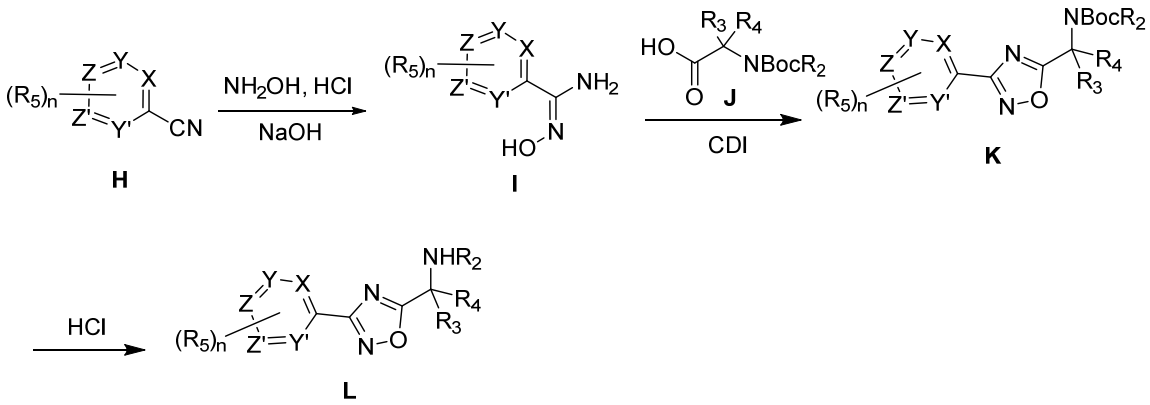
La ruta sintética ilustrada en el Esquema 1 representa un procedimiento ilustrativo para preparar intermediarios de ácido carboxílico **D** y **G**. En la primera etapa, el compuesto **A** se hace reaccionar con hidracina **B** para formar pirazol-5-carboxilato de etilo **C**. Después, la hidrólisis de **C** proporciona el ácido carboxílico **D**. El ácido carboxílico **D** puede acoplarse con amina **E** para formar **F**, que a continuación se hidroliza para producir ácido carboxílico **G**.

**ESQUEMA 1**



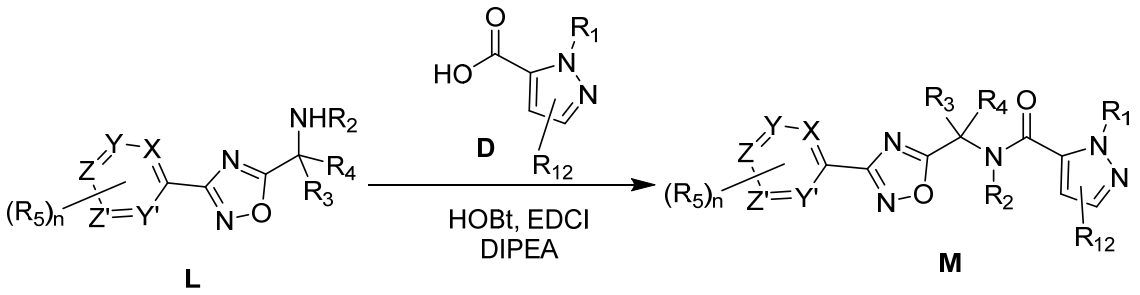

La ruta sintética ilustrada en el Esquema 2 representa un procedimiento ilustrativo para preparar el intermediario de oxadiazol sustituido con amina **L**. En la primera etapa, el nitrilo **H** se trata con hidroxilamina para proporcionar *N*-hidroxiimidamida **I**. Después, la ciclación mediada por cabonildiimidazol (CDI) de **I** con glicina **J** produce oxadiazol **K**. La desprotección de **K** en condiciones ácidas proporciona un intermediario de oxadiazol sustituido con amina **L**.

**ESQUEMA 2**



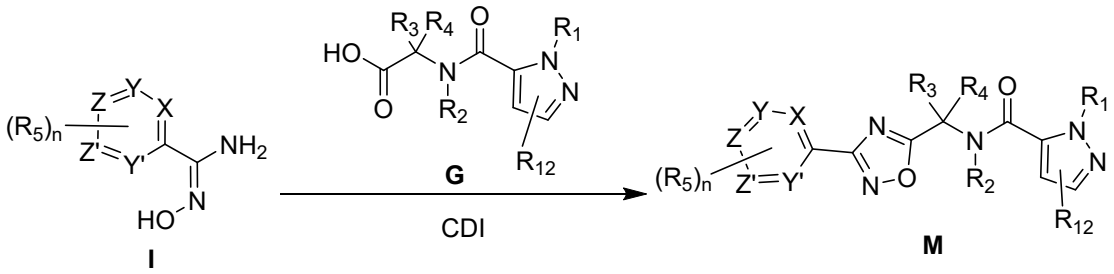

La ruta sintética ilustrada en el Esquema 3 representa un procedimiento ilustrativo para preparar **M** (un compuesto de la Fórmula I). El acoplamiento de amina oxadiazol sustituida con amina **L** con ácido carboxílico **D** mediante el uso de procedimientos de acoplamiento de péptidos estándar (por ejemplo, HOBt y EDCI en diclorometano en presencia de DIPEA) proporciona el compuesto **M** (un compuesto de la Fórmula I).

**ESQUEMA 3**




Como se ilustra en el esquema 4, la *N*-hidroxiimidamida **I** puede experimentar una ciclación mediada por CDI con ácido carboxílico **G** para producir el compuesto M (un compuesto de la Fórmula I).

**ESQUEMA 4**




**Métodos de Tratamiento**

Los compuestos y composiciones descritos anteriormente y en la presente descripción pueden usarse para una enfermedad o trastorno neurológico, o una afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1). Las enfermedades, trastornos o afecciones ilustrativas incluyen epilepsia y otras encefalopatías (por ejemplo, epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias (MMFSI, EIMFS), epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE), síndrome de West, espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, encefalopatía epiléptica y del desarrollo (DEE), encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIEE), epilepsia generalizada, epilepsia focal, epilepsia multifocal, epilepsia del lóbulo temporal, síndrome de Ohtahara, encefalopatía mioclónica temprana y síndrome de Lennox Gastaut, epilepsia farmacorresistente, convulsiones (por ejemplo, convulsiones del lóbulo frontal, convulsiones tónico clónicas generalizadas, convulsiones tónicas asimétricas, convulsiones focales), leucodistrofia, leucodistrofia hipomielinizante, leucoencefalopatía, y muerte súbita inesperada en la epilepsia, disfunciones cardíacas (por ejemplo, arritmia cardíaca, síndrome de Brugada, infarto de miocardio), vasculopatía pulmonar/hemorragia, dolor y afecciones relacionadas (por ejemplo, dolor neuropático, dolor agudo/crónico,

migraña, etc.), trastornos musculares (por ejemplo, miotonía, neuromiotonía, calambres, espasmos musculares, espasticidad), escozor y prurito, trastornos del movimiento (por ejemplo, ataxia y ataxias cerebelosas), trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad), trastorno del neurodesarrollo, trastornos del aprendizaje, discapacidad intelectual, X frágil, plasticidad neuronal y trastornos del espectro autista.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona de EIMFS, ADNFLE y síndrome de West. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico o la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona de espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, epilepsia focal, síndrome de Ohtahara, encefalopatía epiléptica y del desarrollo y síndrome de Lennox Gastaut. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico o la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1) es convulsiones. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico o la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona del grupo que consiste en arritmia cardiaca, síndrome de Brugada e infarto de miocardio.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico o la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona del grupo que consiste en trastornos del aprendizaje, X frágil, función intelectual, plasticidad neuronal, trastornos siquiátricos y trastornos del espectro autista.

En consecuencia, los compuestos y composiciones de estos pueden administrarse a un sujeto con una enfermedad o trastorno neurológico o una enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen tal como KCNT1 (por ejemplo, EIMFS, ADNFLE, síndrome de West, espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, epilepsia focal, síndrome de Ohtahara, encefalopatía epiléptica y del desarrollo y síndrome de Lennox Gastaut, convulsiones, arritmia cardíaca, síndrome de Brugada e infarto de miocardio).

EIMFS es una enfermedad genética rara y debilitante caracterizada por un inicio temprano (antes de los 6 meses de edad) de convulsiones focales heterogéneas casi continuas, donde las convulsiones parecen migrar de una región y hemisferio del cerebro a otra. Los pacientes con EIMFS son generalmente intelectualmente discapacitados, no verbales y no ambulatorios. Si bien hasta la fecha se han implicado varios genes, el gen que se asocia más comúnmente con EIMFS es KCNT1. Se han identificado varias mutaciones de novo en KCNT1 en pacientes con EIMFS, lo que incluye V271F, G288S, R428Q, R474Q, R474H, R474C, I760M, A934T, P924L, G243S, H257D, A259D, R262Q, Q270E, L274I, F346L, C377S, R398Q, P409S, A477T, F502V, M516V, Q550del, K629E, K629N, I760F, E893K, M896K, R933G, R950Q, K1154Q (Barcia y otros (2012) Nat Genet. 44:1255-1260; Ishii y otros (2013) Gene 531:467-471; McTague y otros (2013) Brain. 136: 1578-1591; Epi4K Consortium & Epilepsy Phenome/Genome Project. (2013) Nature 501: 217-221; Lim y otros (2016) Neurogenetics; Ohba y otros (2015) Epilepsia 56: el21-el28; Zhou y otros (2018) Genes Brain Behav. E12456; Moller y otros (2015) Epilepsia. e114-20; Numis y otros (2018) Epilepsia. 1889-1898; Madaan y otros Brain Dev. 40(3):229-232; McTague y otros (2018) Neurology. 90(1):e55-e66; Kawasaki y otros (2017) J Pediatr. 191:270-274; Kim y otros (2014) Cell Rep. 9(5):1661-1672; Ohba y otros (2015) Epilepsia. 56(9):e121-8; Rizzo y otros (2016) Mol Cell Neurosci. 72:54-63; Zhang y otros (2017) Clin Genet. 91(5):717-724; Mikati y otros (2015) Ann Neurol. 78(6):995-9; Baumer y otros (2017) Neurology. 89(21):2212; Dilena y otros (2018) Neurotherapeutics. 15(4):1112-1126). Estas mutaciones son mutaciones sin sentido de ganancia de función, que son dominantes (es decir, presentes en un solo alelo) y dan como resultado un cambio en la función del canal de potasio codificado que provoca un marcado aumento en la corriente de células completas cuando se someten a prueba en ovocitos de Xenopus o sistemas de expresión en mamíferos (ver, por ejemplo, Milligan y otros (2015) Ann Neurol. 75(4):581-590; Barcia y otros (2012) Nat Genet. 44(11): 1255-1259; y Mikati y otros (2015) Ann Neurol. 78(6): 995-999).

ADNFLE tiene un inicio más tardío que EIMFS, generalmente en la mitad de la infancia, y generalmente es una afección menos grave. Se caracteriza por convulsiones nocturnas del lóbulo frontal y puede dar como resultado discapacidades psiquiátricas, conductuales y cognitivas en pacientes con la afección. Si bien ADNFLE está asociado con genes que codifican varias subunidades del receptor de acetilcolina nicotínico neuronal, las mutaciones en el gen KCNT1 se han implicado en más casos

graves de la enfermedad (Heron y otros (2012) Nat Genet. 44: 1188-1190). Los estudios funcionales de los genes KCNT1 mutados asociados con ADNFLE indicaron que las mutaciones subyacentes (M896I, R398Q, Y796H y R928C) eran mutaciones dominantes de ganancia de función (Milligan y otros (2015) Ann Neurol. 75(4): 581-590; Mikati y otros (2015) Ann Neurol. 78(6): 995-999).

El síndrome de West es una forma grave de epilepsia compuesta por una tríada de espasmos infantiles, un patrón de electroencefalograma interictal (EEG) denominado hipsarritmia y retraso mental, aunque puede hacerse un diagnóstico si falta uno de estos elementos. Las mutaciones en KCNT1, lo que incluye G652V y R474H, se han asociado con el síndrome de West (Fukuoka y otros (2017) Brain Dev 39:80-83 y Ohba y otros (2015) Epilepsia 56:el21-el28). El tratamiento dirigido al canal KCNT1 sugiere que estas mutaciones son mutaciones de ganancia de función (Fukuoka y otros (2017) Brain Dev 39:80-83).

En un aspecto, la presente invención presenta un método para tratar una enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen tal como KCNT1 (por ejemplo, epilepsia y otras encefalopatías (por ejemplo, epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias (MMFSI, EIMFS), epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE), síndrome de West, espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, epilepsia focal, síndrome de Ohtahara, encefalopatía epiléptica del desarrollo (DEE) y síndrome de Lennox Gastaut, convulsiones, leucodistrofia, leucoencefalopatía, discapacidad intelectual, epilepsia multifocal, convulsiones tónico clónicas generalizadas, epilepsia farmacorresistente, epilepsia del lóbulo temporal, ataxia cerebelosa, convulsiones tónicas asimétricas) y disfunciones cardíacas (por ejemplo, arritmia cardíaca, síndrome de Brugada, muerte súbita inesperada en la epilepsia, infarto de miocardio), dolor y afecciones relacionadas (por ejemplo, dolor neuropático, dolor agudo/crónico, migraña, etc.), trastornos musculares (por ejemplo, miotonía, neuromiotonía, calambres, espasmos musculares, espasticidad), escozor y prurito, ataxia y ataxias cerebelosas, trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia), trastornos del aprendizaje, X frágil, plasticidad neuronal y trastornos del espectro autista) que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II), (por

ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII) (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)) o una sal aceptable farmacéuticamente de este) o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II), (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII), (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)) o una sal aceptable farmacéuticamente de este) y un excipiente aceptable farmacéuticamente).

En algunos ejemplos, el sujeto que presenta una enfermedad o afección que puede estar asociada con una mutación de ganancia de función en KCNT1 se genotipa para confirmar la presencia de una mutación de ganancia de función conocida en KCNT1 antes de la administración de los compuestos y composiciones de estos. Por ejemplo, puede realizarse la secuenciación del exoma completo en el sujeto. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con EIMFS pueden incluir, pero no se limitan a, V271F, G288S, R428Q, R474Q, R474H, R474C, I760M, A934T, P924L, G243S, H257D, A259D, R262Q, Q270E, L274I, F346L, C377S, R398Q, P409S, A477T, F502V, M516V, Q550del, K629E, K629N, I760F, E893K, M896K, R933G, R950Q y K1154Q. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con ADNFLE pueden incluir, pero no se limitan a, M896I, R398Q, Y796H, R928C y G288S. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con el síndrome de West pueden incluir, pero no se limitan a, G652V y R474H. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con la epilepsia del lóbulo temporal pueden incluir, pero no se limitan a, R133H y R565H. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con Lennox-Gastaut pueden incluir, pero no se limitan a, R209C. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con convulsiones pueden incluir, pero no se limitan a, A259D, G288S, R474C, R474H. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con la leucodistrofia pueden incluir, pero no se limitan a, G288S y Q906H. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con la epilepsia multifocal pueden incluir, pero no se limitan a, V340M. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con EOE pueden incluir, pero no se limitan a, F346L y A934T. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con encefalopatías epilépticas de inicio temprano (EOEE) pueden

incluir, pero no se limitan a, R428Q. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con encefalopatías epilépticas y del desarrollo pueden incluir, pero no se limitan a, F346L, R474H y A934T. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con encefalopatías epilépticas pueden incluir, pero no se limitan a, L437F, Y796H, P924L, R961H. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con la encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIEE) pueden incluir, pero no se limitan a, M896K. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con la epilepsia fármacorresistente y la convulsión tónico-clónica generalizada pueden incluir, pero no se limitan a, F346L. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con convulsiones parciales migratorias de la infancia pueden incluir, pero no se limitan a, R428Q. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con leucoencefalopatía pueden incluir, pero no se limitan a, F932I. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con NFLE pueden incluir, pero no se limitan a, A934T y R950Q. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con el síndrome de Ohtahara pueden incluir, pero no se limitan a, A966T. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con espasmos infantiles pueden incluir, pero no se limitan a, P924L. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con el síndrome de Brugada pueden incluir, pero no se limitan a, R1106Q. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con el síndrome de Brugada pueden incluir, pero no se limitan a, R474H.

En otros ejemplos, primero se genotipa al sujeto para identificar la presencia de una mutación en KCNT1 y después se confirma que esta mutación es una mutación de ganancia de función mediante el uso de ensayos in vitro estándar, tales como los descritos en Milligan y otros (2015) Ann Neurol. 75(4): 581-590. Típicamente, la presencia de una mutación de ganancia de función se confirma cuando la expresión del alelo KCNT1 mutado da como resultado un aumento en la corriente de célula completa en comparación con la corriente de célula completa resultante de la expresión de KCNT1 de tipo salvaje según se evaluó mediante el uso de electrofisiología de células completas (tal como se describe en Milligan y otros (2015) Ann Neurol. 75(4): 581-590; Barcia y otros (2012) Nat Genet. 44(11): 1255-1259; Mikati y otros (2015) Ann Neurol. 78(6): 995-999; o Rizzo y otros, Mol Cell Neurosci. (2016) 72:54-63). Este aumento de la corriente de la célula completa puede ser, por ejemplo, un aumento de al menos o aproximadamente 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, 250 %, 300 %, 350 %, 400 % o más. Entonces, puede confirmarse que el sujeto tiene

una enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función en KCNT1.

En ejemplos particulares, se confirma que el sujeto tiene un alelo KCNT1 que contiene una mutación de ganancia de función (por ejemplo, V271F, G288S, R398Q, R428Q, R474Q, R474H, R474C, G652V, I760M, Y796H, M896I, P924L, R928C o A934T).

Los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II), (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k) o una sal aceptable farmacéuticamente de este) o la composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II), (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII), (por ejemplo (VII-a) o (VII-b)) o una sal aceptable farmacéuticamente de este), y un excipiente aceptable farmacéuticamente) también puede usarse terapéuticamente para afecciones asociadas con excitabilidad neuronal excesiva donde la excitabilidad neuronal excesiva no es necesariamente el resultado de una mutación de ganancia de función en KCNT1. Incluso en los casos en los que la enfermedad no es el resultado de un aumento de la expresión y/o actividad de KCNT1, la inhibición de la expresión y/o actividad de KCNT1 puede sin embargo dar como resultado una reducción de la excitabilidad neuronal, lo que proporciona de esta manera un efecto terapéutico. Por tanto, los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II), (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII), (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)) o una sal aceptable farmacéuticamente de este) o la composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q),

(I-r) o (I-s)), (II), (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII), (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)) o una sal aceptable farmacéuticamente de este), y un excipiente aceptable farmacéuticamente) puede usarse para tratar a un sujeto con afecciones asociadas con excitabilidad neuronal excesiva, por ejemplo, epilepsia y otras encefalopatías (por ejemplo, epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias (EIMFS), epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE), síndrome de West, espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, epilepsia focal, Síndrome de Ohtahara, encefalopatía epiléptica y del desarrollo y síndrome de Lennox Gastaut, convulsiones) o disfunciones cardíacas (por ejemplo, arritmia cardíaca, síndrome de Brugada, infarto de miocardio), independientemente de si la enfermedad o el trastorno están asociados con una mutación de ganancia de función en KCNT1.

**Composiciones farmacéuticas y vías de administración**

Los compuestos proporcionados de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula ((I), (por ejemplo, (I-I), (I-II), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o), (I-p), (I-q), (I-r) o (I-s)), (II), (por ejemplo, (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (II-f), (II-g), (II-h), (II-i), (II-j), (II-k), (II-l), (II-m), (II-n), (II-o), (II-p), (II-q), (II-r), (II-k1) o (II-k2)), (III), (IV), (V), (VI), (por ejemplo, (VI-a)) o (VII), (por ejemplo, (VII-a) o (VII-b)) se administran generalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Esta invención por lo tanto proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos descritos, o una sal aceptable farmacéuticamente y/o éster de estos, y uno o más excipiente, portadores aceptables farmacéuticamente, lo que incluye diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, lo que incluye solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos, potenciadores de penetración, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse solas o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, Pa. 17a Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3a Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.)

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo, como se describe en esas patentes y solicitudes de patente incorporadas por referencia, lo que incluye las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto tal como una prótesis endovascular, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

Un modo de administración es parenteral, particularmente, por inyección. Las formas en las cuales las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para la administración por inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, así como también elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se usan convencionalmente para la inyección, pero son menos preferidas en el contexto de la presente invención. El etanol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de estos), derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales también pueden emplearse. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como la lecitina, con el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión, y con el uso de surfactantes. La prevención de la acción de microorganismos puede proporcionarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan al incorporar un compuesto de acuerdo con la presente invención en la cantidad requerida en el solvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requieran, seguido de la esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de varios ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del

ingrediente activo además de cualquier ingrediente adicional deseado de una solución de este, anteriormente esterilizada por filtración.

La administración oral es otra vía de administración de compuestos de acuerdo con la invención. La administración puede ser a través de cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico, o similares. Al preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en la presente descripción, el ingrediente activo generalmente se diluye con un excipiente y/o se encierra dentro de dicho portador que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede tener la forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, la composición puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos, bolsitas, obleas, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, sílicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes.

Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de su administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármaco de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bombeo osmótico y sistemas disolucionales que contienen reservorios recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes de Estados Unidos Núms. 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para usar en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos

de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la entrega de los agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Ver, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Núms. 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Estos parches pueden construirse para la entrega continua, pulsátil, o a demanda de los agentes farmacéuticos.

Las composiciones se formulan, preferentemente, en forma de dosificación unitaria. El término “formas de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ámpula). Generalmente, los compuestos se administran en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Preferentemente, para la administración oral, cada unidad de dosificación contiene de 1 mg a 2 g de un compuesto descrito en la presente descripción, y para la administración parenteral, preferentemente, de 0,1 a 700 mg de un compuesto descrito en la presente descripción. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad realmente administrada del compuesto generalmente será determinada por un médico a la luz de las circunstancias relevantes, lo que incluye la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto realmente administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Al referirse a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa de manera uniforme a lo largo de la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de cualquier otra manera para proporcionar una forma de dosificación que produzca la ventaja de una acción prolongada, o para protegerlos de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, este último que está en forma de

una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Una variedad de materiales puede usarse para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes aceptables farmacéuticamente, acuosos u orgánicos, o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener adecuados excipientes aceptables farmacéuticamente, como se describe supra. Preferentemente, las composiciones se administran por la vía oral o respiratoria nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes de preferencia aceptables farmacéuticamente se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede unirse a una máscara facial, o a la máquina respiratoria de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión, o polvo pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, desde los dispositivos que suministran la formulación de una manera adecuada.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende un compuesto descrito, o una sal aceptable farmacéuticamente de este, y un portador aceptable farmacéuticamente.

**EJEMPLOS**

Para que la invención descrita en la presente pueda comprenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos proporcionados en la presente descripción y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de su alcance.

Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante el uso de los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique de cualquier otra

manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares utilizados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante optimización de rutina.

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La selección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991, y referencias citadas en la misma.

Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos estándar conocidos. Tales procedimientos incluyen recristalización, filtración, cromatografía ultrarrápida, trituración, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Tenga en cuenta que la cromatografía ultrarrápida puede realizarse manualmente o mediante un sistema automatizado. Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden caracterizarse mediante procedimientos estándar conocidos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) o cromatografía líquida espectrometría de masas (LCMS). Los desplazamientos químicos de RMN se informan en partes por millón (ppm) y se generan mediante el uso de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

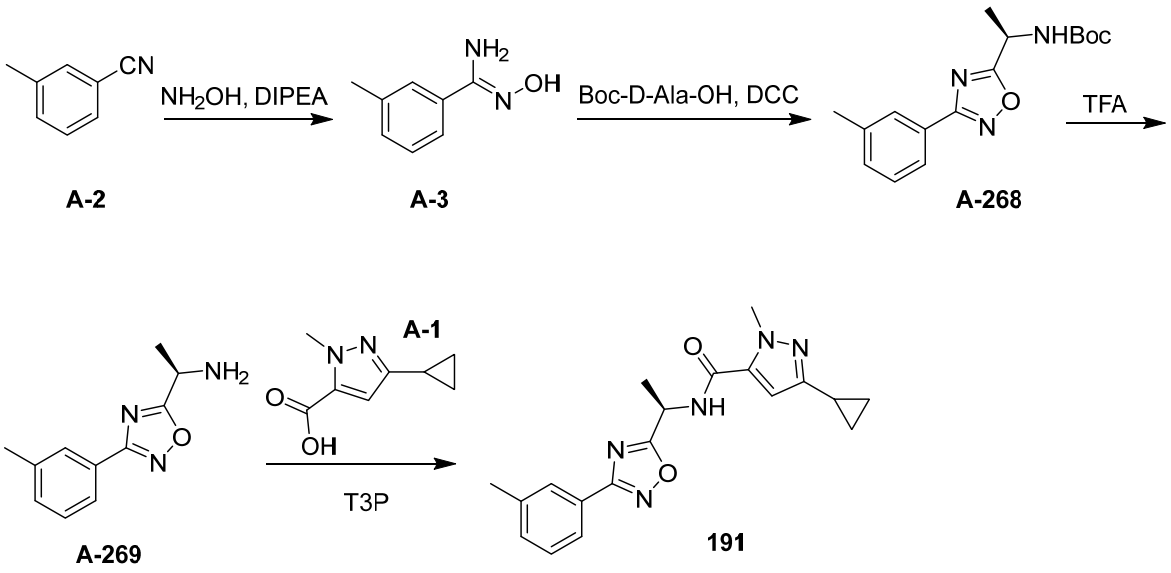
**Lista de abreviaturas**

| | |
|---|---|
| TEA | trietilamina |
| NaH | hidruro de sodio |
| THF | tetrahidrofurano |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| DCM | diclorometano |
| EtOH | etanol |
| ACN | acetonitrilo |
| MeCN | acetonitrilo |
| $CH_3CN$ | acetonitrilo |
| MeONa | metóxido de sodio |
| CbzCl | cloroformiato de bencilo |

| | |
|---|---|
| MsCl | cloruro de metanosulfonilo |
| AcOH | ácido acético |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| TFAA | anhídrido trifluoroacético |
| Py | piridina |
| MeI | yoduro de metilo |
| LiOH | hidróxido de litio |
| $MeNH_2$ | metilamina |
| $Cu(OAc)_2$ | acetato de cobre(II) |
| DCC | N,N'-diciclohexilcarbodiimida |
| DCE | dicloroetano |
| i-PrOH | alcohol isopropílico |
| EtOAc | acetato de etilo |
| HOBt | hidroxibenzotriazol |
| HATU | hexafluorofosfato de azabenzotriazol tetrametil uronio |
| DEA | dietanolamina |
| $MeNHNH_2$ | metilhidrazina |
| EtONa | etóxido de sodio |
| SFC | química de fluidos supercríticos |
| DIPEA | N,N-diisopropiletilamina |
| EDCI | 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida |
| Boc | terc-butiloxicarbonilo |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| Boc-L-Ala-OH | N-(terc-butoxicarbonil)-L-alanina |
| IPA | alcohol isopropílico |
| $Ac_2O$ | anhídrido acético |
| PTFE | politetrafluoroetileno |
| $Pd(dppf)Cl_2$ | [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) |
| DMS | sulfato de dimetilo |
| $T_3P$ | solución de anhídrido propilfosfónico |
| PE | éter de petróleo |
| LCMS | cromatografía líquida-espectrometría de masas |

**Ejemplo 1. Síntesis de TH 192 and 191**

**a) Síntesis de 191**




**Síntesis de N'-hidroxi-3-metilbencimidamida (A-3)**

A una solución de 3-metilbenzonitrilo (10 g, 85,36 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (17,8 g, 256 mmol) y DIPEA (8,63 ml, 85,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-3** (9,3 g).

**Síntesis de (R)-(1-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-268)**

A una solución de compuesto **A-3** (2,0 g, 13,32 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se le añadió ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (2,52 g, 13,32 mmol) y DCC (3,02 g, 14,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 10 %/PE para producir el compuesto **A-268** (1,1 g, 3,8 mmol, 28 % de rendimiento). **LCMS**: 302,1 (M-H), Rt 2,57 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

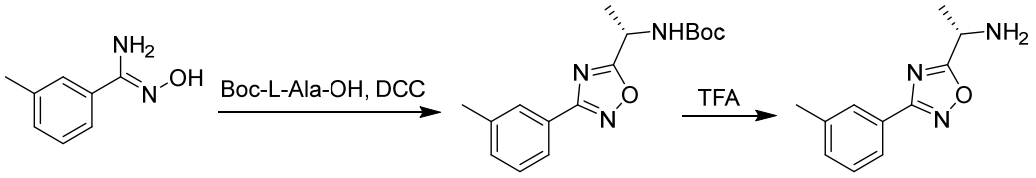
**Síntesis de (R)-1-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-269)**

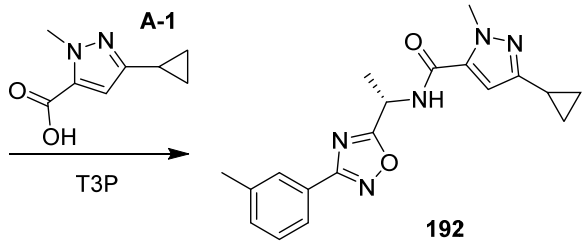
A una solución agitada del compuesto **A-268** (500 mg, 1,65 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y se trató con solución de $NaHCO_3$ saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto **A-269** (188 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (R)-3-ciclopropil-1-metil-N-(1-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (191)**

A una solución agitada de compuesto **A-269** (188 mg, 0,92 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió ácido 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (179 mg, 1,08 mmol) seguido de T3P (1,17 ml, 1,97 mmol) y TEA (0,41 ml, 2,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 30 %/PE para producir **191** (105 mg, 0,29 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 4,71 min, 99,2 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 352,1 (M+H), Rt 2,36 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,79 min, columna SFC: LUX A1; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 4,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$)**: δ 7,91-7,88 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,75 (d, 3H), 0,99-0,94 (m, 2H), 0,78-0,74 (m, 2H).

**b) Síntesis de 192**




**Síntesis de (S)-(1-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-270)**

A una solución de compuesto **A-3** (1,0 g, 6,66 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1,37 g, 7,22 mmol) y DCC (1,51 g, 7,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 10 %/PE para producir el compuesto **A-270** (0,80 g, 2,62 mmol, 39 % de rendimiento).

**LCMS**: 302,1 (M-H), Rt 2,56 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. RMN $^1H$ **(400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 7,82-7,78 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 5,00-4,93 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,40 (s, 9H).

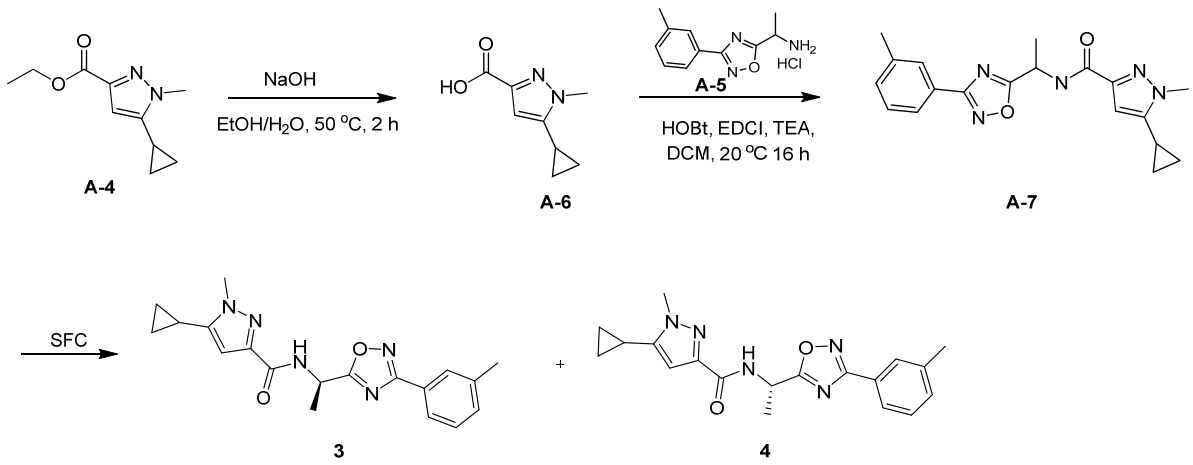
**Síntesis de (S)-1-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-271)**

A una solución agitada del compuesto **A-270** (400 mg, 1,32 mmol) en DCM (2,4 ml) se le añadió TFA (2,1 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y se trató con solución de $NaHCO_3$ saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto **A-271** (200 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-3-ciclopropil-1-metil-N-(1-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (192)**

A una solución agitada de A-271 (200 mg, 0,98 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió ácido 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (179 mg, 1,08 mmol) seguido de T3P (1,17 ml, 1,97 mmol) y TEA (0,41 ml, 20,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 30 %/PE para producir **192** (80 mg, 0,22 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 4,68 min, 99,7 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 352,3 (M+H), Rt 2,37 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,56 min, columna SFC: LUX A1; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 4,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,91-7,88 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,62-5,58 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,75 (d, 3H), 0,99-0,94 (m, 2H), 0,78-0,74 (m, 2H).

**Ejemplo 2. Síntesis de 3 y 4**




**A-6:** Se agitó una mezcla de 5-ciclopropil-1-metil-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,4 g, 7,21 mmol) y NaOH (576,64 mg, 14,42 mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml) a 50 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. A continuación, el residuo se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se acidificó con HCl (1 M) hasta pH ~ 6, y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se

filtró y se concentró para obtener el producto crudo (2000 mg) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,46 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_8H_{11}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 167,1, encontrada 167,0.

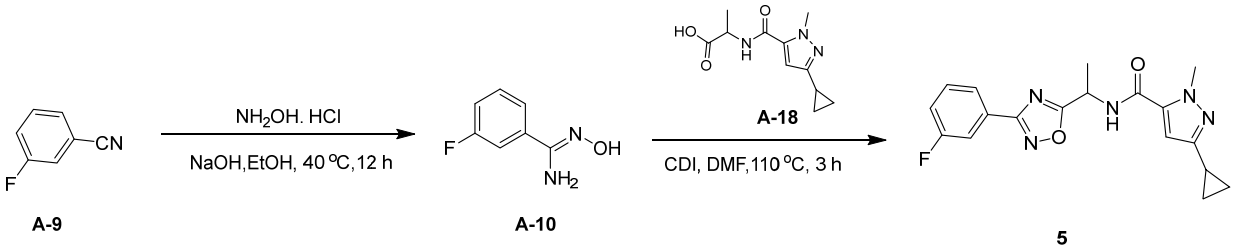
**A-7:** Una mezcla de ácido 5-ciclopropil-1-metil-pirazol-3-carboxílico (300 mg, 1,81 mmol), clorhidrato de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (432,72 mg, 1,81 mmol), TEA (913,38 mg, 9,03 mmol), EDCI (1038,21 mg, 5,42 mmol) y HOBt (731,84 mg, 5,42 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 $^oC$ durante 16 horas. La reacción se inactivó con la adición de $NH_4Cl$ sat. (30 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 55-85 % de B durante 7 min) para dar el producto (300 mg, 0,85 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 1,11 min en cromatografía de 2,0 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{22}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 352,2, encontrada 352,1.

**3 y 4:** La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK AD-3 (50 mm x 3 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 2,5 min y mantener el 40 % durante 0,35 min, después del 40 % al 5 % de B durante 0,15 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 $^oC$) mostró dos picos a 1,37 min y 1,61 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK AD-3 (50 mm x 3 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 $^oC$; 60 ml/min; 25 % de B; corrida de 12 min; 7 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,74 min, Rt del pico 2 = 10,1 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **3** (73,33 mg, 0,21 mmol, rendimiento del 24 %) (Rt = 1,37 min en SFC analítica) como un sólido y enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **4** (77,03 mg, 0,22 mmol, rendimiento del 26 %) **(**Rt = 1,61 min en SFC analítica) como un sólido.

**3: RMN 1**H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,95 - 7,83 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 5,71 - 5,60 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 4H), 1,07 - 0,96 (m, 2H), 0,75 - 0,65 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,14 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{22}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 352,2, encontrada 352,1.

**4: RMN 1**H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,94 - 7,84 (m, 2H), 7,44 - 7,29 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 5,73 - 5,59 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,79 - 1,67 (m, 4H), 1,07 - 0,97 (m, 2H), 0,74 - 0,66 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,12 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{22}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 352,

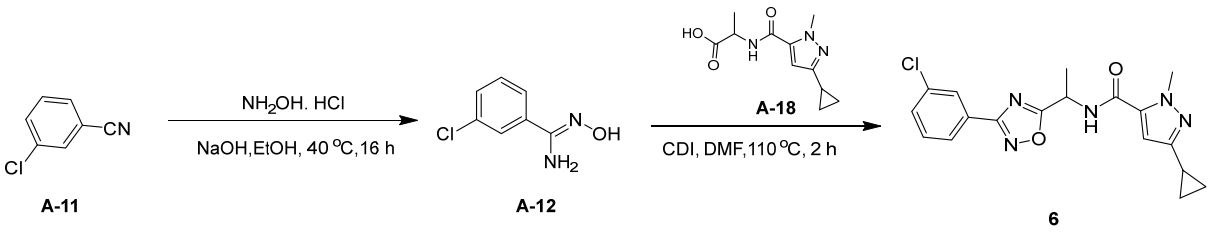
**Ejemplo 3. Síntesis de 5**




**A-10:** Una mezcla de 3-fluorobenzonitrilo (500 mg, 4,13 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (860,66 mg, 12,39 mmol) y NaOH (495,42 mg, 12,39 mmol) en etanol (6 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 12 horas para dar una mezcla. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH, después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo (600 mg) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,46 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_8FN_2O$ $[M+H]^+$ 155,1, encontrada 154,8.

**5:** Una mezcla de ácido 2-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carbonil)amino]propanoico (170 mg, 0,72 mmol) y CDI (127,8 mg, 0,79 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 15 ºC durante 1 hora y después se añadió 3-fluoro-N'-hidroxi-benzamidina (110,44 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = agua ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 49-79 % de B durante 8 min) para dar el producto (23,03 mg, 64,8 µmol, 9 % de rendimiento) como un sólido. **RMN 1**H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,88 (dd, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,64 - 5,54 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,75 (d, 3H), 1,00 - 0,91 (m, 2H), 0,78 - 0,72 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,26 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_1$

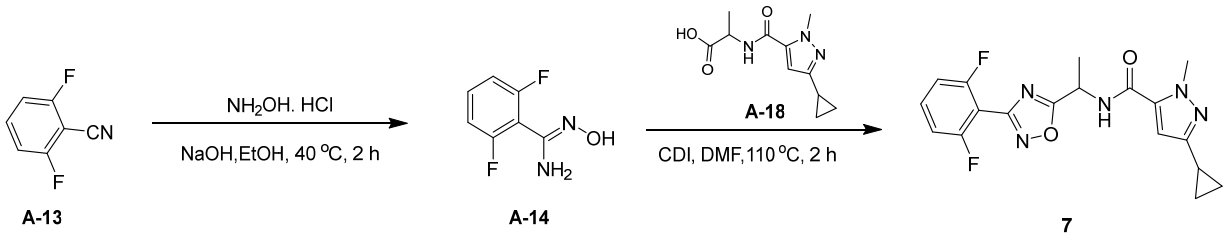
**Ejemplo 4. Síntesis de 6**




**A-12:** Una mezcla de 3-clorobenzonitrilo (500 mg, 3,63 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (757,69 mg, 10,9 mmol) y NaOH (436,14 mg, 10,9 mmol) en etanol (6 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 ºC durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH, después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el crudo. El producto crudo se purificó mediante una columna de gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 60 %) para dar el producto (70 mg, 410,3 µmol, 11 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,15 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_8ClN_2O$ $[M+H]^+$ 171,0, encontrada 170,9.

**6:** Una mezcla de ácido 2-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carbonil)amino]propanoico (105 mg, 0,44 mmol) y CDI (78,94 mg, 0,49 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 15 ºC durante 1 hora y después se añadió 3-cloro-N'-hidroxi-benzamidina (67,95 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 53-83 % de B durante 8 min) para dar el producto (21,27 mg, 56,9 µmol, 13 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,09 (t, 1H), 8,05 - 7,92 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,63 - 5,52 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,75 (d, 3H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,78 - 0,71 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,31 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 372,1, encontrada 372,0.

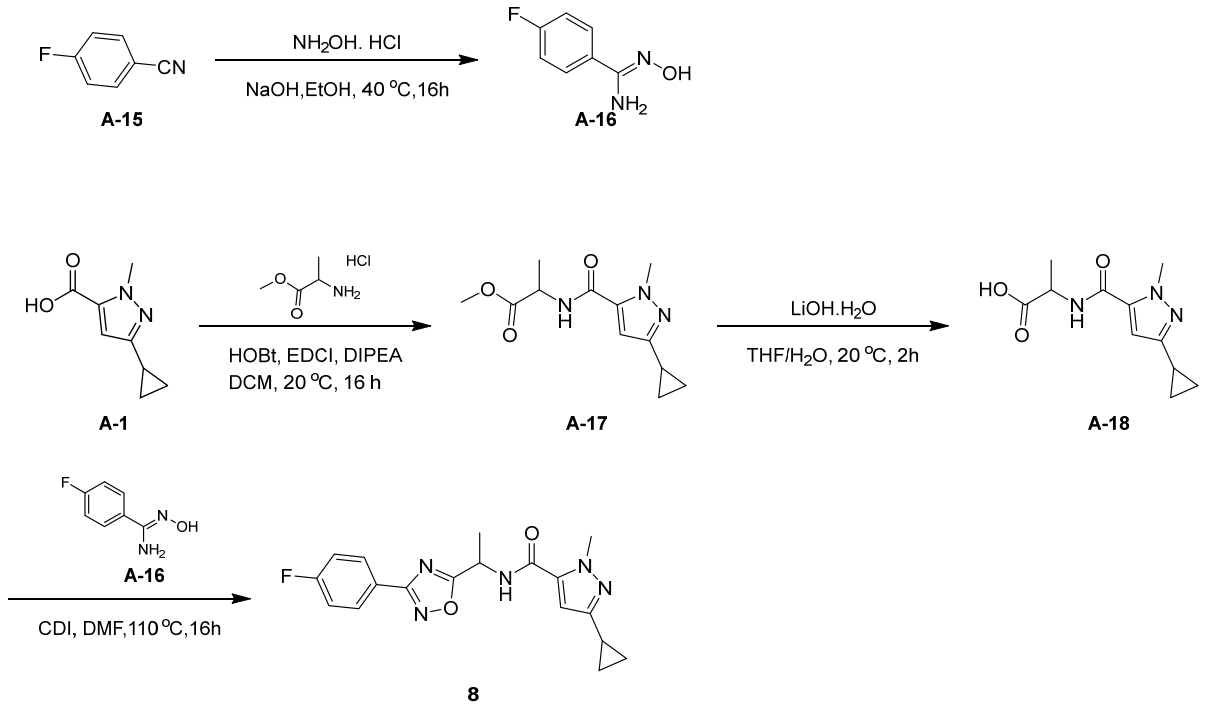
**Ejemplo 5. Síntesis de 7**




**A-14:** Una mezcla de 2,6-difluorobenzonitrilo (500 mg, 3,59 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (749,35 mg, 10,78 mmol) y NaOH (431,34 mg, 10,78 mmol) en etanol (6 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo (600 mg) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,26 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_7F_2N_2O$ $[M+H]^+$ 173,0, encontrada 172,8

**7:** Una mezcla de ácido 2-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carbonil)amino]propanoico (150 mg, 0,63 mmol) y CDI (112,77 mg, 0,70 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 15 ºC durante 1 hora y después se añadió 2,6-difluoro-N'-hidroxi-benzamidina (119,71 mg, 0,70 mmol). La reacción se agitó a continuación a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ v/v al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 41-71 % de B durante 8 min) para dar el producto (52,31 mg, 140,1 µmol, 22 % de rendimiento) como un sólido. **RMN 1**H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,07 (t, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,69 - 5,60 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,76 (d, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 2H), 0,74 - 0,66 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,12 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{18}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 374,1, encontrada 374,0.

**Ejemplo 6. Síntesis de 8**




**A-16:** Una mezcla de 4-fluorobenzonitrilo (500 mg, 4,13 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (860,66 mg, 12,39 mmol) y NaOH (495,42 mg, 12,39 mmol) en etanol (6 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 ºC durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH, después se diluyó con $H_2O$ (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo (300 mg) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,70 (s, 1H), 7,74 - 7,56 (m, 2H), 7,19 - 6,98 (m, 2H), 4,88 (s, 2H).

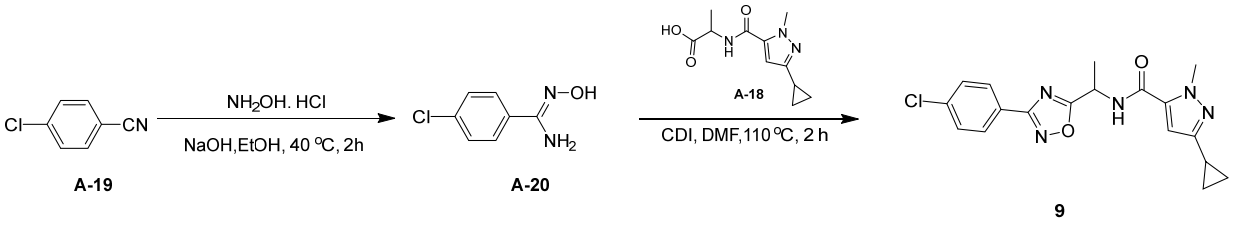
**A-17:** Una mezcla de ácido 5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (500 mg, 3,01 mmol), DIPEA (2,63 ml, 15,04 mmol), EDCI (865,18 mg, 4,51 mmol), HOBt (813,15 mg, 6,02 mmol) y clorhidrato de 2-aminopropanoato de metilo (419,97 mg, 3,01 mmol) en DCM (15 ml) se agitó 20 ºC a durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $NH_4Cl$ sat. (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo (500 mg) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,72 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{18}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 252,1, encontrada 252,0.

**A-18:** A una solución de 2-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carbonil)amino]propanoato de metilo (500 mg, 1,99 mmol) en THF (4 ml) se le añadió lentamente una solución de $LiOH.H_2O$ (166,99 mg, 3,98 mmol) en agua (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 20

ºC durante 2 horas. La mezcla se concentró para eliminar el THF. Al residuo se le añadió HCl 1 N para ajustar el pH = 2 y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo (350 mg) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,67 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{11}H_{16}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 238,1, encontrada 238,0.

**8:** Una mezcla de ácido 2-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carbonil)amino]propanoico (150 mg, 0,63 mmol) y CDI (112,77 mg, 0,70 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 15 ºC durante 1 hora y después se añadió 4-fluoro-N'-hidroxi-benzamidina (97,45 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a 110 ºC durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con $H_2O$ (20 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Agela DuraShell (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 40-80 % de B durante 8,5 minutos) para dar el producto (40,74 mg, 114,60 µmol, 18 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,15 - 8,00 (m, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,65 - 5,51 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,74 (d, 3H), 1,03 - 0,88 (m, 2H), 0,81 - 0,68 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,15 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 356,1, encontrada 356,0.

**Ejemplo 7. Síntesis de 9**

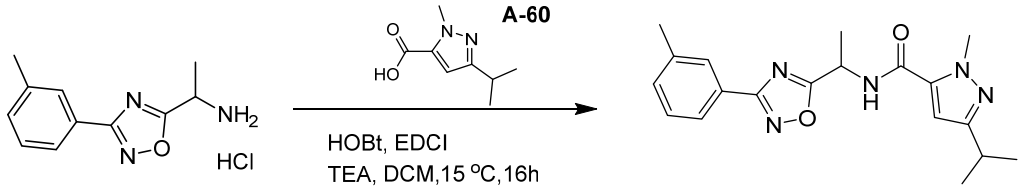



**A-20:** Una mezcla de 4-clorobenzonitrilo (494,5 mg, 3,59 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (749,35 mg, 10,78 mmol) y NaOH (431,34 mg, 10,78 mmol) en etanol (6 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 ºC durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH, después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo (600 mg) como un

sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,43 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_8ClN_2O$ $[M+H]^+$ 171,0, encontrada 170,8.

**9:** Una mezcla de ácido 2-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carbonil)amino]propanoico (150 mg, 0,63 mmol) y CDI (112,77 mg, 0,70 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 15 ºC durante 1 hora y después se añadió 4-cloro-N'-hidroxi-benzamidina (118,64 mg, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = agua ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 49-79 % de B durante 8 min) para dar el producto (53,21 mg, 143,1 µmol, 23 % de rendimiento) como un sólido. **RMN 1**H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,06 - 7,97 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,58 (quin, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,98 - 1,60 (m, 1H), 1,74 (d, 3H), 1,00 - 0,91 (m, 2H), 0,78 - 0,70 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,20 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$372,1, encontrada 372,0.

**Ejemplo 8. Síntesis de 10**

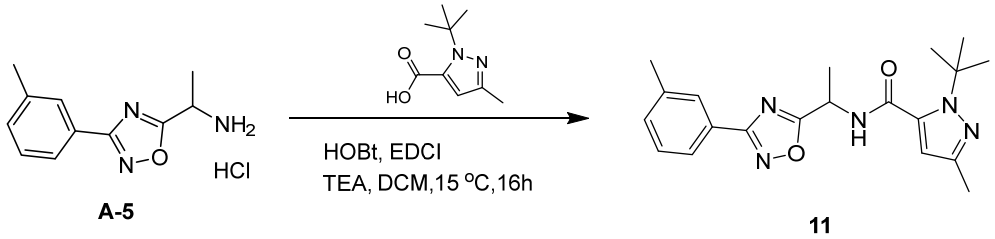



**A-5** **10**

Una mezcla de clorhidrato de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 0,42 mmol), ácido 5-isopropil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (70,17 mg, 0,42 mmol), HOBt (112,75 mg, 0,83 mmol), EDCI (119,96 mg, 0,63 mmol) y TEA (0,29 ml, 2,09 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Kromasil (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 55-85 % de B durante 8 min) para dar el producto (44,51 mg, 0,13 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,66 - 5,56 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,75 (d, 3H), 1,28 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,30 min en

cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,19, encontrada 354,1.

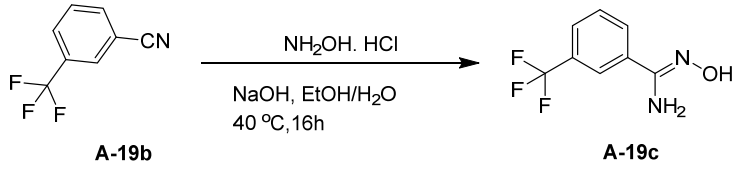
**Ejemplo 9. Síntesis de 11**



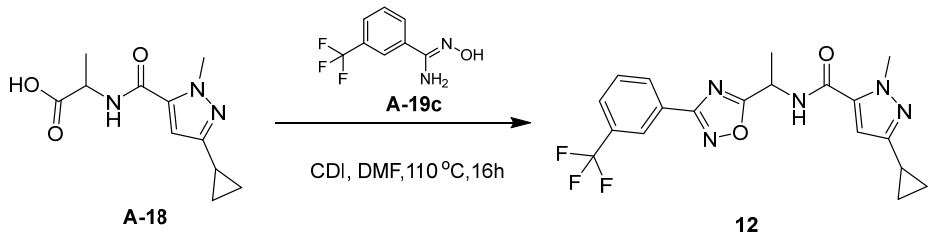

**A-5** **11**

Una mezcla de clorhidrato de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 0,42 mmol), ácido 2-terc-butil-5-metil-pirazol-3-carboxílico (76,02 mg, 0,42 mmol), HOBt (112,75 mg, 0,83 mmol), EDCI (119,96 mg, 0,63 mmol) y TEA (0,29 ml, 2,09 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Kromasil (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 55-85 % de B durante 8 min) para dar el producto (30,81 mg, 0,08 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,96 - 7,83 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,71 - 5,60 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,67 (s, 9H). **LCMS** $R_t$ = 1,36 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{26}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 368,20, encontrada 368,2.

**Ejemplo 10. Síntesis de 12**




**A-19b** **A-19c**



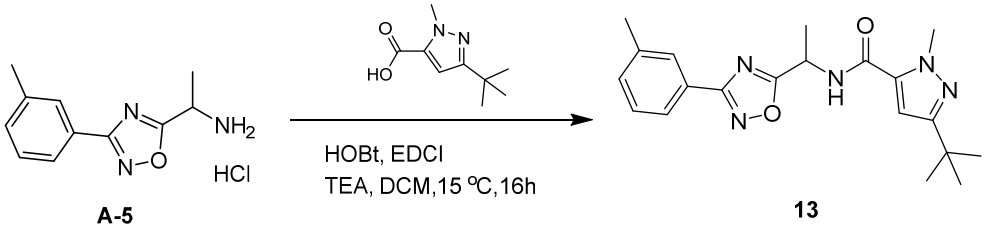

**A-18** **12**

**A-19c:** Una mezcla de 3-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 2,92 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (609,13 mg, 8,77 mmol) y NaOH (350,63 mg, 8,77 mmol) en etanol (6 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 ºC durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se

extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo (300 mg) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 4,93 (br s, 2H).

**12:** Una mezcla de ácido 2-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carbonil)amino]propanoico (150 mg, 0,63 mmol) y CDI (112,77 mg, 0,70 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 15 ºC durante 1 hora y después se añadió N'-hidroxi-3-(trifluorometil)benzamidina (129,07 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a 110 ºC durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ (20 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 20-50 % de B durante 9 min) para dar el producto (26,89 mg, 65,60 mmol, 10 % de rendimiento) como un aceite. **RMN 1**H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,67 - 5,54 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,76 (d, 3H), 1,00 - 0,90 (m, 2H), 0,81 - 0,68 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,23 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{19}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 406,1, encontrada 406,0.

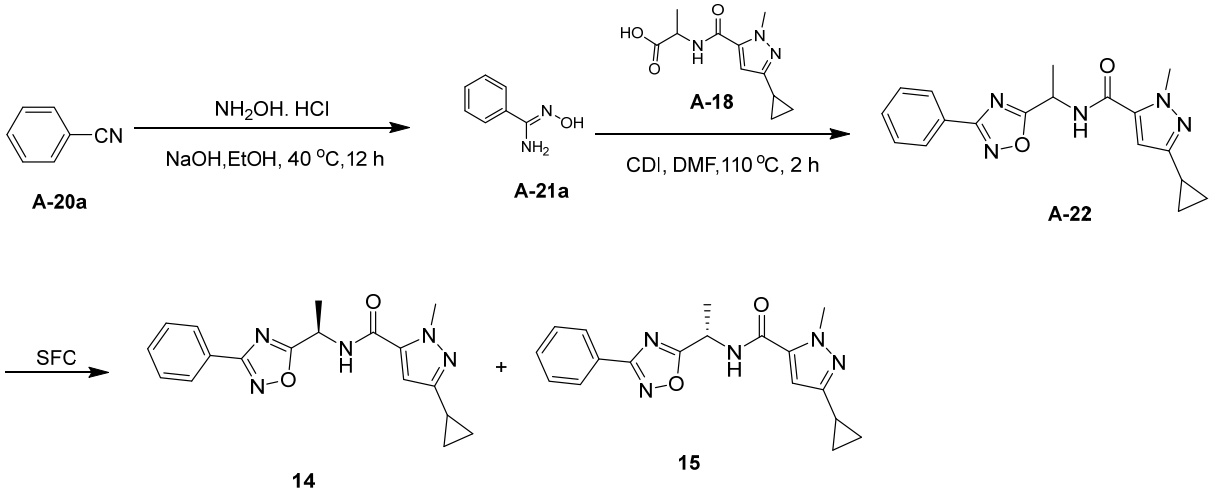
**Ejemplo 11. Síntesis de 13**




Una mezcla de clorhidrato de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 0,42 mmol),ácido 5-terc-butil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (76,02 mg, 0,42 mmol), HOBt (112,75 mg, 0,83 mmol), EDCI (119,96 mg, 0,63 mmol) y TEA (0,29 ml, 2,09 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 15 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Kromasil (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 60-90 % de B durante 8 min) para dar el producto (61 mg, 0,17 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,94 - 7,84 (m, 2H),

7,41 - 7,31 (m, 2H), 6,60 - 6,54 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,65 - 5,57 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,33 (s, 9H). **LCMS** $R_t$ = 1,37 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{26}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 368,20, encontrada 368,1.

**Ejemplo 12. Síntesis de 14 y 15**




**A-21a:** Una mezcla de benzonitrilo (370,67 mg, 3,59 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (749,35 mg, 10,78 mmol) y NaOH (431,34 mg, 10,78 mmol) en etanol (6 ml) y agua (2 ml) se agitó a 40 ºC durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH, después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo (500 mg, 3,43 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,29 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_9N_2O$ $[M+H]^+$ 137,0, encontrada 136,8.

**A-22:** Una mezcla de ácido 2-[(5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carbonil)amino]propanoico (200 mg, 0,84 mmol) y CDI (150,35 mg, 0,93 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 15 ºC durante 1 hora. Despúes, se añadió N'-hidroxibenzamidina (126,25 mg, 0,93 mmol) y a continuación la mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 2 horas para dar una mezcla. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = agua ($NH_4OH$ al 0,05 % v/v) y B = $CH_3CN$; 45-75 % de B durante 8 min) para dar el producto (170 mg, 495,1 µmol, 59 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$

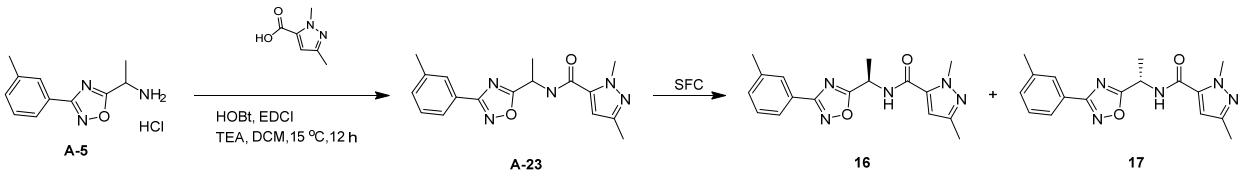
= 0,87 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{20}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 338,2, encontrada 338,1.

**14 y 15:** La SFC analítica (Daicel CHIRACEL OJ-H (150 mm x 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: gradiente de metanol (DEA al 0,05 %): mantener el 5 % durante 0,5 min, después del 5 % al 40 % de B en 3,5 min y mantener el 40 % durante 2,5 min, después el 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 3 ml/min, temperatura de la columna: 40 ºC) mostró dos picos a 3,40 min y 3,73 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK AS (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = MeOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 35 ºC; 50 ml/min; 20 % de B; corrida de 9 min; 7 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,87 min, Rt del pico 2 = 7,39 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **14** (11,44 mg, 33,9 µmol, rendimiento del 7 %) (Rt = 3,40 min en SFC analítica) como un sólido y enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **15** (31,75 mg, 94,1 µmol, rendimiento del 19 %) (Rt = 3,73 min en SFC analítica) como un sólido.

**14: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,08 (dd, 2H), 7,56 - 7,46 (m, 3H), 6,56 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,59 (quin, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,75 (d, 3H), 0,99 - 0,90 (m, 2H), 0,77 - 0,68 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,21 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{20}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 338,2, encontrada 338,0.

**15: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,08 (dd, 2H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 6,56 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,59 (quin, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,75 (d, 3H), 1,00 - 0,91 (m, 2H), 0,79 - 0,69 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,21 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{20}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 338,2, encontrada 338,0.

**Ejemplo 13. Síntesis de 16 y 17**



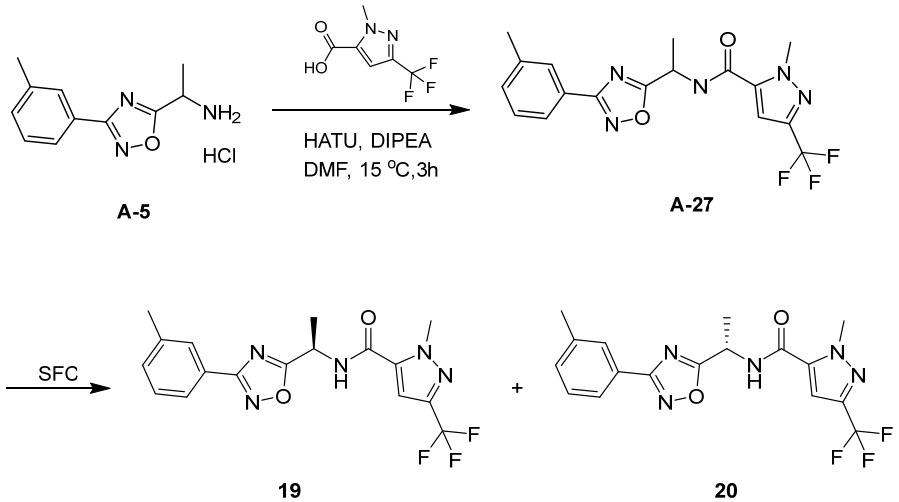

A una mezcla de ácido 2,5-dimetilpirazol-3-carboxílico (58,46 mg, 420 µmol), EDCI (119,96 mg, 630 µmol), TEA (0,29 ml, 2,09 mmol) y HOBt (112,75 mg, 830 µmol) en DCM (20 ml) se le añadió clorhidrato de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 420 µmol) y la mezcla se agitó a 15 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC

preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 37-67 % de B durante 8 min) para dar **A-23** (65 mg, 195,7 µmol, 47 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,78 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{20}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 326,15, encontrada 326,7. La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK IC-3 (150 x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener el 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC) mostró dos picos a 3,61 min y 4,64 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 ºC; 65 ml/min; 30 % de B; corrida de 7 min; 4 inyecciones, Rt del pico 1 = 3,75 min, Rt del pico 2 = 5,50 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **16** (12,35 mg, 38 µmol, 19 % de rendimiento) (Rt = 3,61 min en SFC analítica) como sólido y enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **17** (11,51 mg, 35,4 µmol, 18 % de rendimiento) (Rt = 4,64 min en SFC analítica) como un sólido.

**16: RMN 1**H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,97 - 7,83 (m, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,60 (quin, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,75 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,18 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{20}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 326,15, encontrada 325,9.

**17: RMN 1**H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,60 (quin, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,75 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,17 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{20}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 326,15, encontrada 326,0.

**Ejemplo 14. Síntesis de 19 y 20**




**A-5** **A-27** **19** **20**

**A-27:** A una solución de clorhidrato de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (150 mg, 630 µmol) y ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (242,94 mg,

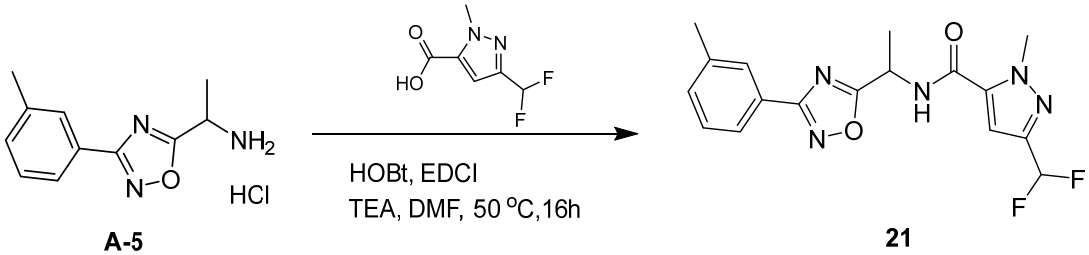
1,25 mmol), HATU (475,88 mg, 1,25 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (0,44 ml, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 15 ºC durante 3 horas. La mezcla se diluyó con $H_2O$ (40 ml) y después se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre salmuera (40 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 65-75 % de B durante 8 min) para dar el producto (200 mg, 527,2 µmol, 84 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 3,97 min en cromatografía de 7,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{17}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 380,13, encontrada 380,0.

**19 y 20:** La SFC analítica (Daicel CHIRALCEL OJ-3 (150 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % durante 0,5 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC.) mostró dos picos a 2,53 min y 3,11 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 35 ºC; 50 ml/min; 25 % de B; corrida de 7 min; 6 inyecciones, Rt del pico 1 = 3,45 min, Rt del pico 2 = 4,40 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **19** (55,59 mg, 146,5 µmol, 28 % de rendimiento) (Rt = 2,53 min en SFC analítica) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **20** (61,98 mg, 163 µmol, 31 % de rendimiento) (Rt = 3,11 min en SFC analítica) como un sólido.

**19: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,71 (br d, 1H), 5,60 (quin, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,77 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,33 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{17}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 380,13, encontrada 379,9.

**20: RMN $^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,71 (br d, 1H), 5,60 (quin, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,77 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,34 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{17}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 380,13, encontrada 379,9.

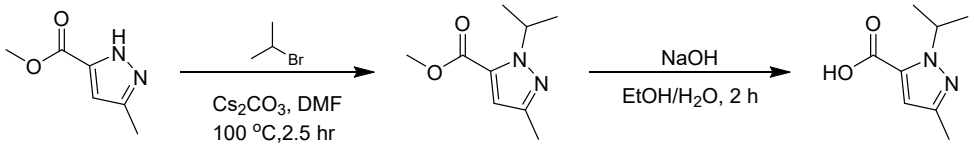
**Ejemplo 15. Síntesis de 21**



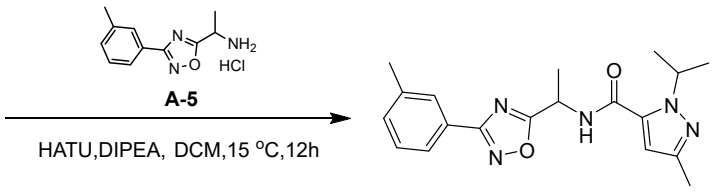

**A-5** **21**

Una mezcla de clorhidrato de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 0,42 mmol), ácido 5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-carboxílico (73,48 mg, 0,42 mmol), HOBt (112,75 mg, 0,83 mmol), EDCI (119,96 mg, 0,63 mmol) y TEA (0,29 ml, 2,09 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 15 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Kromasil (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 53-83 % de B durante 8 min) para dar el producto (96 mg, 0,26 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,40 (d, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 5,49 - 5,40 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,67 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,24 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{18}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 362,14, encontrada 362,1.

**Ejemplo 16. Síntesis de 22**




A-29a A-29b A-29




22

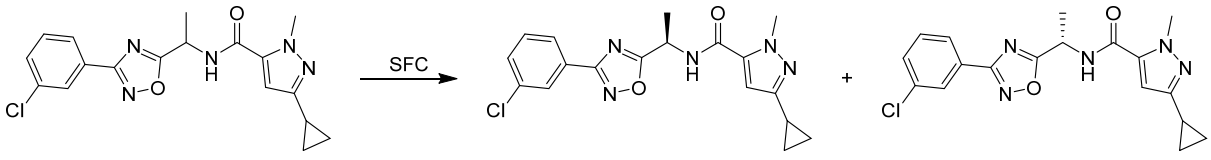
**A-29b:** A una mezcla de $Cs_2CO_3$ (4649,64 mg, 14,27 mmol) y 2-bromopropano (1755,24 mg, 14,27 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1000 mg, 7,14 mmol), y después la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 5 %) para dar el producto (620 mg, 3,24 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 6,58 (s, 1H), 5,46 (spt, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H),

1,48 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 3,60 min en cromatografía de 7,0 min, 0-60AB, MS ESI calc. para $C_9H_{15}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 183,11, encontrada 182,9.

**A-29:** A una solución de 2-isopropil-5-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,65 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió una solución de NaOH (65,85 mg, 1,65 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se lavó con EtOAc (20 ml x 1). La fase acuosa se acidificó después con HCl 1N (20 ml) hasta pH = 1. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (70 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (200 mg) como un sólido. **RMN 1**H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 6,72 (s, 1H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 2,37 - 2,26 (m, 3H), 1,50 (d, 6H).

**22:** A una mezcla de ácido 2-isopropil-5-metil-pirazol-3-carboxílico (140,33 mg, 0,83 mmol), HATU (317,25 mg, 0,83 mmol), DIPEA (0,29 ml, 1,67 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió clorhidrato de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó a 15 ºC durante 12 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 37-67 % de B durante 8 min) para dar el producto (35,39 mg, 99,7 µmol, 24 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,93 - 7,82 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 6,59 (br d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,58 (quin, 1H), 5,40 (spt, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,75 (d, 3H), 1,48 (dd, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,28 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,19, encontrada 354,2.

**Ejemplo 17. Síntesis de 23 y 24**



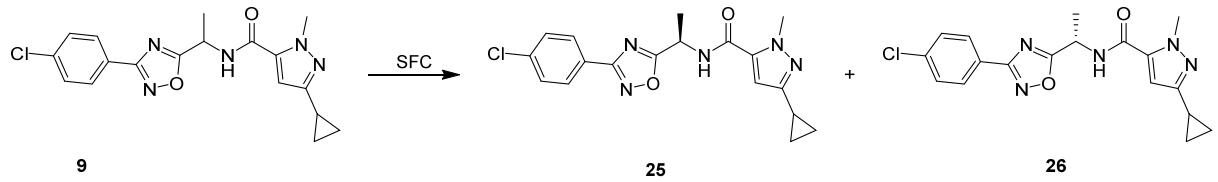

La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK AD-3 (150 mm × 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener el 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC.) mostró dos picos a 3,76 min y 4,09 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK AS (250 mm x 30 mm, 5 µm);

A = $CO_2$ y B = MeOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 ºC; 50 ml/min; 20 % de B; corrida de 10 min; 8 inyecciones, Rt del pico 1 = 7,2 min, Rt del pico 2 = 8,5 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **23** (2,31 mg, 6,2 µmol, 13 % de rendimiento) (Rt = 3,76 min en SFC analítica) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **24** (2,02 mg, 5,4 µmol, 11 % de rendimiento) (Rt = 4,09 min en SFC analítica) como un sólido.

**23: RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) $\delta_H$ = 8,10 - 8,00 (m, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,61 - 7,40 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 5,43 (quin, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,90 - 1,84 (m, 1H), 1,69 (d, 3H), 0,91 - 0,86 (m, 2H), 0,68 - 0,63 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,28 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 372,1, encontrada 372,0.

**24: RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) $\delta_H$ = 8,09 - 8,01 (m, 1H), 8,00 -7,95 (m, 1H), 7,62 - 7,43 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 5,43 (quin, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,69 (d, 3H), 0,92 - 0,86 (m, 2H), 0,69 - 0,62 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,29 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 372,1, encontrada 371,9.

**Ejemplo 18. Síntesis de 25 y 26**



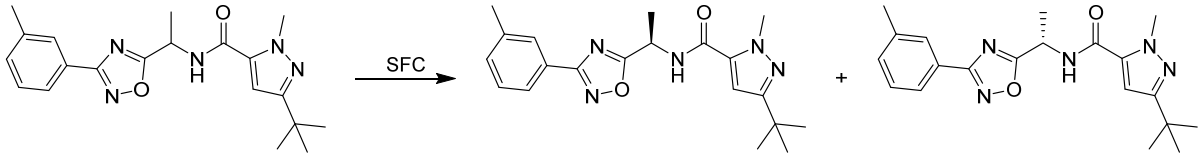

9 25 26

La SFC analítica (Regis, (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: metanol (DEA al 0,05 %), gradiente: mantener 5 % durante 0,5 min, después de 5 % a 40 % de B en 3,5 min y mantener 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 3 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC) mostró dos picos a 3,51 min y 4,72 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK AS (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = MeOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 ºC; 50 ml/min; 20 % de B; corrida de 9 min; 5 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,9 min, Rt del pico 2 = 7,5 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **25** (8,68 mg, 23,3 µmol, 17 % de rendimiento) (Rt = 3,51 min en SFC analítica) como un sólido y enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **26** (7,31 mg, 19,7 µmol, 15 % de rendimiento) (Rt = 4,72 min en SFC analítica) como un sólido.

**25: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,06 - 7,99 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,59 (quin, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,74 (d, 3H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,78 - 0,71 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,29 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 372,1, encontrada 372,0.

**26: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,08 - 7,97 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,58 (quin, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,74 (d, 3H), 1,00 - 0,91 (m, 2H), 0,78 - 0,70 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,27 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 372,1, encontrada 372,1.

**Ejemplo 19. Síntesis de 29 y 30**



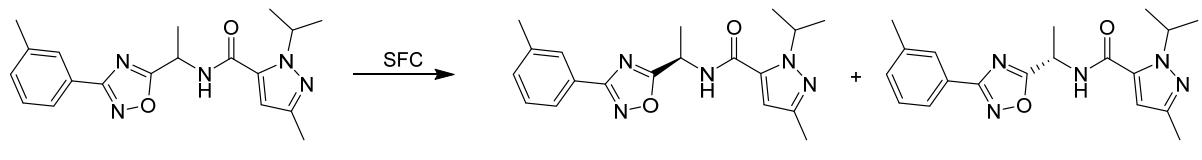

13 29 30

El producto se analizó por SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-3 (100 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantener 40 % durante 0,5 min, después 5 % de B durante 1 min, régimen de flujo: 2,8 ml/min, temperatura de la columna: 40 °C) mostró dos picos a 1,91 min y 2,22 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = $NH_3.H_2O$-EtOH al 0,1 %; 35 °C; 60 ml/min; 25 % de B; corrida de 8 min; 10 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,38 min, Rt del pico 2 = 6,62 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **29** (12,72 mg, 0,03 mmol, 22 % de rendimiento) (Rt = 1,91 min en SFC analítica) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente 30 (15,52 mg, 0,04 mmol, 27 % de rendimiento) (Rt = 2,22 min en SFC analítica) como un sólido.

**29: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,61 (quin, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,33 (s, 9H). **LCMS** $R_t$ = 1,33 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{26}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 368,20, encontrada 368,2.

**30: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,61 (quin, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,33 (s, 9H). **LCMS** $R_t$ = 1,32 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{26}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 368,20, encontrada 368,2.

**Ejemplo 20. Síntesis de 31 y 32**




22 31 32

La SFC analítica (Regis (R,R) Whelk-01 (100 mm × 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 % durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 40 ºC) mostró dos picos a 3,68 min y 4,40 min.

El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = etanol ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 ºC; 60 ml/min; 60 % de B; corrida de 10 min; 3 inyecciones, Rt del pico 1 = 7,9 min, Rt del pico 2 = 5,5 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **31** (9,92 mg, 28,1 µmol, 33 % de rendimiento) (Rt = 3,68 min en SFC analítica) como un aceite y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **32** (9,16 mg, 25,9 µmol, 30 % de rendimiento) (Rt = 4,40 min en SFC analítica) como un aceite.

**31**

**RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,12 (d, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,43 - 5,27 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,63 (d, 3H), 1,36 - 1,27 (m, 6H).

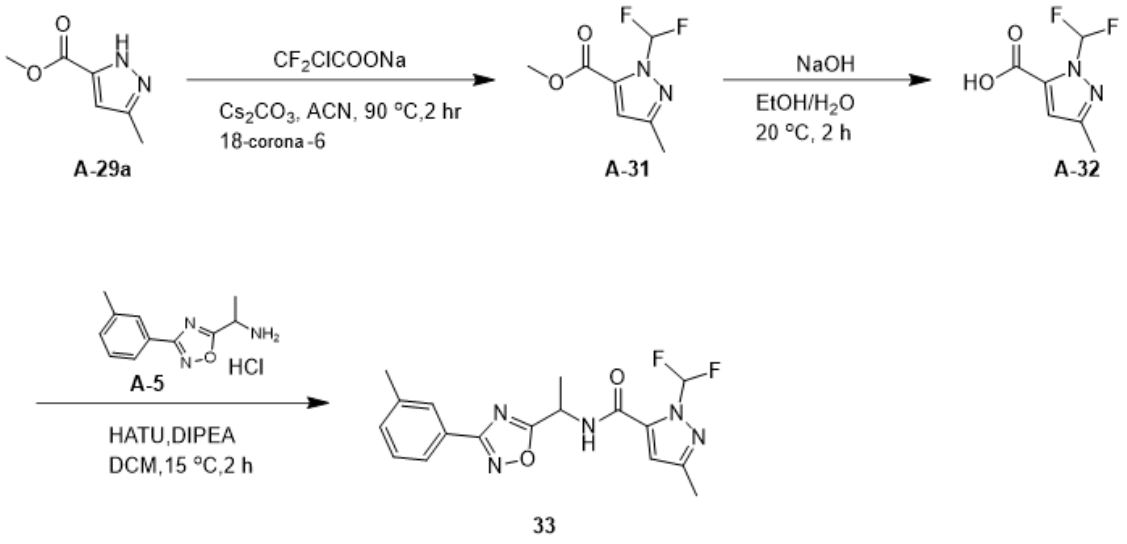
**LCMS** $R_t$ = 1,28 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,19, encontrada 354,1.

**32**

**RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,13 (d, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,45 - 5,26 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,64 (d, 3H), 1,37 - 1,28 (m, 6H).

**LCMS** $R_t$ = 1,27 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,19, encontrada 354,0. .

**Ejemplo 21. Síntesis de 33**

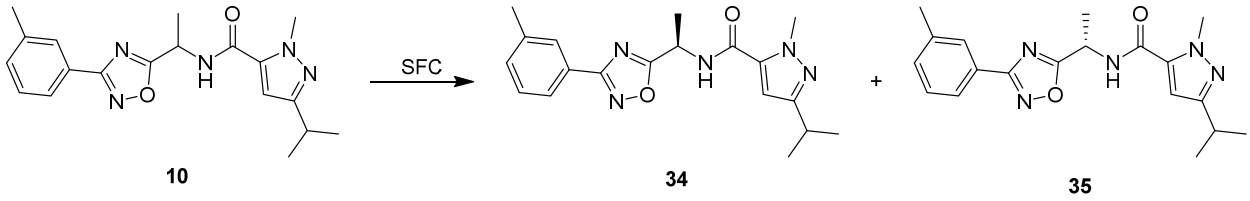


**A-31:** A una solución de 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (800 mg, 5,71 mmol) en MeCN (20 ml) se le añadió $Cs_2CO_3$ (3719,71 mg, 11,42 mmol), 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (1740,66 mg, 11,42 mmol) y 18-corona-6 (301,77 mg, 1,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 2 horas en atmósfera de $N_2$. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (50 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 5,5 % a 40 %) para dar el producto (120 mg, 631,1 µmol, 11 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,03 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

**A-32:** A una solución de 2-(difluorometil)-5-metil-pirazol-3-carboxilato de metilo (120 mg, 631,1 µmol) en etanol (2 ml) se le añadió una solución de NaOH (25,24 mg, 631,1 µmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó después con $H_2O$ (15 ml) y se lavó con EtOAc (20 ml, desechado). La fase acuosa se acidificó con HCl 1N (20 ml) para ajustar el pH = 1 y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (70 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (100 mg, 567,8 µmol, 90 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) $\delta_H$ = 14,15 (br s, 1H), 8,13 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

**33:** A una mezcla de ácido 2-(difluorometil)-5-metil-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 570 µmol), HATU (380,71 mg, 1 mmol), DIPEA (0,35 ml, 2 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió clorhidrato de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (120 mg, 500 µmol) y la mezcla se agitó a 15 ºC durante 2 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre salmuera (30 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 53-83 % de B durante 8 min) para dar el producto (109,62 mg, 303,4 µmol, 61 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) $\delta_H$ = 9,55 (d, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,44 (quin, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,66 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,24 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{17}H_{18}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 362,14, encontrada 362,0.

**Ejemplo 22. Síntesis de 34 y 35**

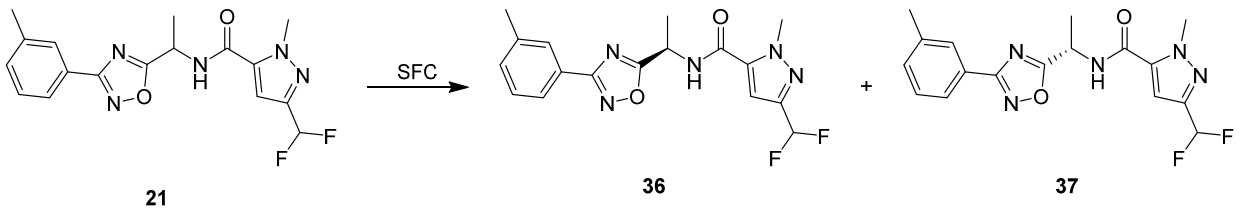



La SFC analítica (CHIRALCEL OJ-3 (100 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantener 40 % durante 0,5 min, después 5 % de B durante 1 min, régimen de flujo: 2,8 ml/min, temperatura de la columna: 40 ºC) mostró dos picos a 2,01 min y 2,31 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = $NH_3.H_2O$-EtOH al 0,1 %; 35 ºC; 60 ml/min; 25 % de B; corrida de 8 min; 10 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,37 min, Rt del pico 2 = 6,75 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como (5,56 mg, 0,02 mmol, 13 % de rendimiento) (Rt = 2,01 min en SFC analítica) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como (10,86 mg, 0,03 mmol, 26 % de rendimiento) (Rt = 2,31 min en SFC analítica) como un sólido.

**34: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,61 (quin, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,29 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,29 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,19, encontrada 354,1.

**35: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,61 (quin, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,29 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,27 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,19, encontrada 354,1.

**Ejemplo 23. Síntesis de 36 y 37**



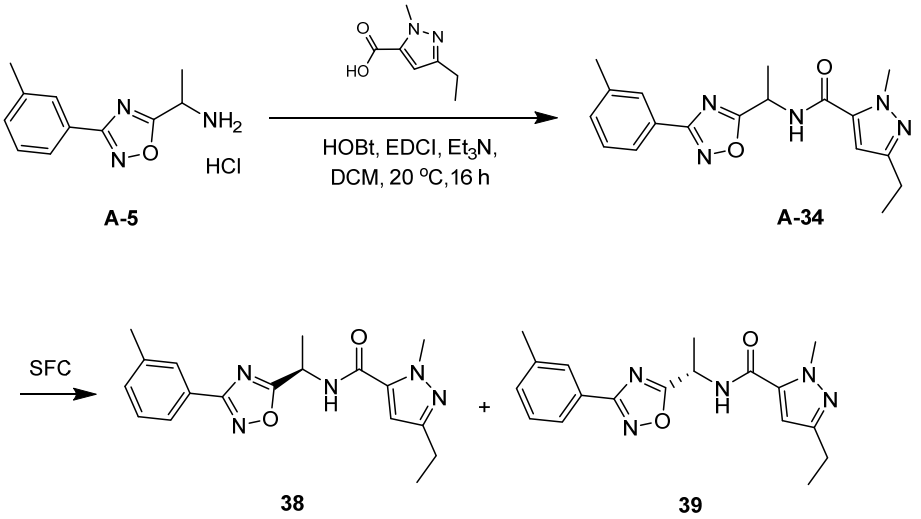

La SFC analítica (Daicel CHIRALCEL OJ-3 (100 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantener 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1 min, régimen de flujo: 2,8 ml/min, temperatura de la columna: 40 ºC.) mostró dos picos a 1,94 min y Rt = 2,38 min. El

producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 ºC; 50 ml/min; 20 % de B; corrida de 9 min; 11 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,5 min, Rt del pico 2 = 7,6 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **36** (16,17 mg, 44,4 µmol, 17 % de rendimiento) (Rt = 1,94 min en SFC analítica) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **37** (28,82 mg, 79,5 µmol, 30 % de rendimiento) (Rt = 2,38 min en SFC analítica) como un sólido.

**36: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,38 (d, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 5,44 (quin, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,66 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,29 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{18}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 362,1, encontrada 362,3.

**37: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,39 (d, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 5,44 (quin, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,66 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,23 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{18}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 362,1, encontrada 362,1.

**Ejemplo 24. Síntesis de 38 y 39**




**A-34:** Una mezcla de ácido 5-etil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (69,46 mg, 0,45 mmol), HOBt (135,3 mg, 1 mmol), $Et_3N$ (0,35 ml, 2,5 mmol), EDCI (143,95 mg, 0,75 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (120 mg, 0,5 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 horas en atmósfera de $N_2$. La reacción se inactivó con la adición de $NH_4Cl$ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Agela DuraShell (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y

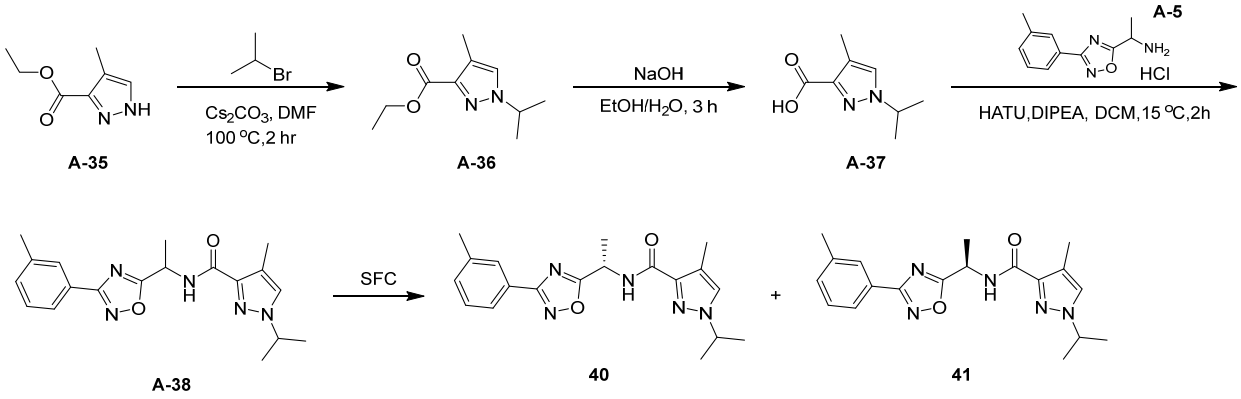
B = $CH_3CN$; 34-74 % de B durante 8 min) para dar el producto (88 mg, 0,26 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido.

**38 y 39:** La SFC analítica (columna: Daicel CHIRALCEL IC-3 (150 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener el 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC) mostró dos picos a 3,42 min y Rt = 4,26 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH; 38 ºC; 50 ml/min; 30 % de B; corrida de 7 min; 4 inyecciones, Rt del pico 1 = 3,75 min, Rt del pico 2 = 5,4 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **38** (24,43 mg, 0,07 mmol, 41 % de rendimiento) (Rt = 3,42 min en SFC analítica) como aceite y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **39** (27,23 mg, 0,08 mmol, 45 % de rendimiento) (Rt = 4,26 min en SFC analítica) como un aceite.

**38: RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) $\delta_H$ = 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,49 (br d, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,50 - 5,37 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,60 (q, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,69 (d, 3H), 1,21 (t, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,25 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{22}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 340,2, encontrada 340,1.

**39: RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) $\delta_H$ = 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,48 (br d, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,49 - 5,39 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,60 (q, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,69 (d, 3H), 1,21 (t, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,25 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{22}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 340,2, encontrada 340,1.

**Ejemplo 25. Síntesis de 40 y 41**




**A-36:** A una mezcla de $Cs_2CO_3$ (1310 mg, 4,02 mmol) y 2-bromopropano (494,61 mg, 4,02 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió 4-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (310 mg, 2,01 mmol), y después la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con

$H_2O$ (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE= 0 % a 5 % a 20 %) para dar el producto (190 mg, 0,97 mmol, 48 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,26 (s, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 1H), 4,40 (q, *2*H), 2,28 (s, 3H), 1,50 (d, 6H), 1,40 (t, 3H).

**A-37:** A una solución de 1-isopropil-4-metil-pirazol-3-carboxilato de etilo (190 mg, 0,97 mmol) en etanol (9 ml) se le añadió una solución de NaOH (116,18 mg, 2,9 mmol) en agua (9 ml) y la mezcla se agitó a 50 ºC durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 1). La fase acuosa se acidificó con HCl 1N (20 ml) para ajustar el pH = 1 y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (70 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (130 mg, 0,76 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,65 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_8H_{13}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 169,09, encontrada 168,9.

**A-38:** A una mezcla de ácido 1-isopropil-4-metil-pirazol-3-carboxílico (130 mg, 0,77 mmol), HATU (317,25 mg, 0,83 mmol), DIPEA (0,29 ml, 1,67 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó a 15 ºC durante 2 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con $H_2O$ (10 ml), después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre salmuera (30 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$) al 0,05 % y B = $CH_3CN$; 59-89 % de B durante 8 min) para dar el producto (150 mg, 412,9 µmol, 99 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,93 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,19, encontrada 354,2.

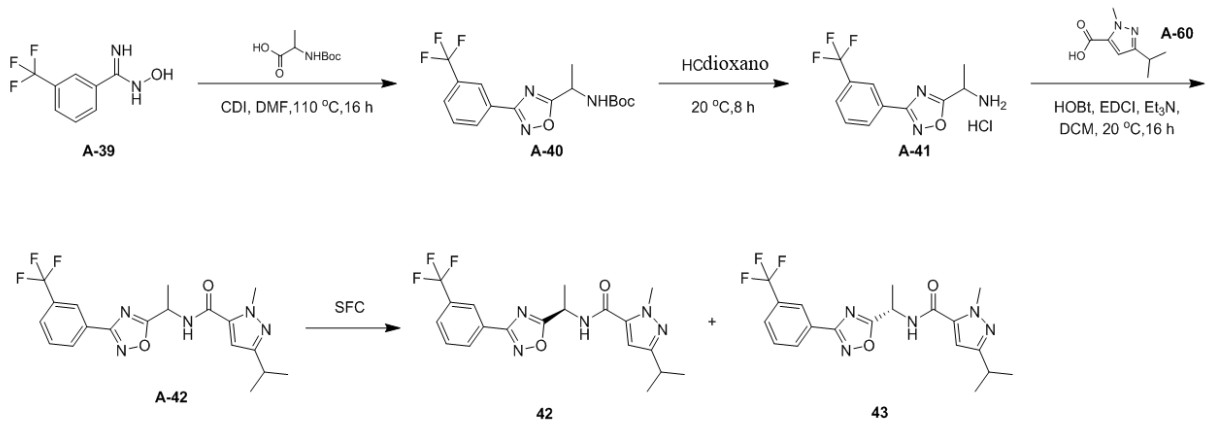
**40 y 41:** La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener el 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC) mostró dos picos a 3,46 min y 5,05 min. El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = metanol (DEA al 0,1 %); 38 ºC; 60 ml/min; 40 % de B; corrida de 12 min; 4 inyecciones, Rt del pico 1 = 6,2 min, Rt del pico 2 = 9,0 min) para

dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **41** (47,98 mg, 135,8 µmol, 32 % de rendimiento) (Rt = 3,46 min en SFC analítica) como aceite y enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **40** (51,51 mg, 145,7 µmol, 34 % de rendimiento) (Rt = 5,05 min en SFC analítica) como un sólido.

**41: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 8,66 (d, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 5,39 (quin, 1H), 4,55 - 4,42 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,66 (d, 3H), 1,43 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,36 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,19, encontrada 354,0.

**40: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 8,66 (d, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 5,39 (quin, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,66 (d, 3H), 1,43 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,33 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,19, encontrada 354,0.

**Ejemplo 26. Síntesis de 42 y 43**




**A-40**: Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (296,58 mg, 1,57 mmol) y CDI (279,58 mg, 1,72 mmol) en **DMF** (30 ml) se agitó a 15 °C durante 1 hora y después se añadió N'-hidroxi-3-(trifluorometil)benzamidina (320 mg, 1,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NH_4Cl$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 10 % a 30 % a 50 %) para dar el producto (500 mg, 1,24 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,95 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{11}F_3N_3O_3$ $[M\text{-}tBu+H]^+$ 302,1, encontrada 302,1.

**A-41**: A una solución de N-[1-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (240 mg, 0,67 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió HCl 4 M/1,4-dioxano (20 ml) y la mezcla se agitó a 20 ºC durante 8 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (180 mg, 0,61 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,69 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{11}H_{11}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 258,1, encontrada 258,0.

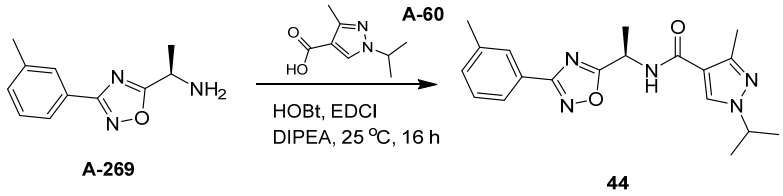
**A-42**: Una mezcla de ácido 5-isopropil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (54,41 mg, 0,32 mmol), HOBt (92,03 mg, 0,68 mmol), $Et_3N$ (0,24 ml, 1,7 mmol), EDCI (97,92 mg, 0,51 mmol) y clorhidrato de 1-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 0,34 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 horas en atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se inactivó con sat. $NH_4Cl$ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 20-80 % de B durante 8 min) para dar el producto (85 mg, 0,21 mmol, 61 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,93 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{21}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 408,2, encontrada 408,1.

**42 y 43**: La SFC analítica (Regis (R,R) Whelk-O1 (100 mm x 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener el 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC) mostró dos picos a 3,15 min y Rt = 3,68 min. El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH; 38 ºC; 65 ml/min; 30 % de B; Corrida de 7 min; 6 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,43 min, Rt del pico 2 = 5,72 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como 42 (25,66 mg, 0,06 mmol, 31 % de rendimiento) (Rt = 3,15 min en SFC analítica) como aceite y enantiómero 2, asignado aleatoriamente como 43 (25,41 mg, 0,06 mmol, 32 % de rendimiento) (Rt = 3,68 min en SFC analítica) como un aceite.

**42: RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) $\delta_H$ = 8,36 - 8,23 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,46 (quin, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 1,71 (d, 3H), 1,23 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,36 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{21}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 408,2, encontrada 408,1.

**43**: **RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) $\delta_H$ = 8,34 - 8,25 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,74 (t, H), 7,50 (d1H), 6,65 (s, 1H), 5,46 (quin, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,99 - 2,86 (m, 1H), 1,71 (d, 3H), 1,23 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,35 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{21}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 408,2, encontrada 408,1.

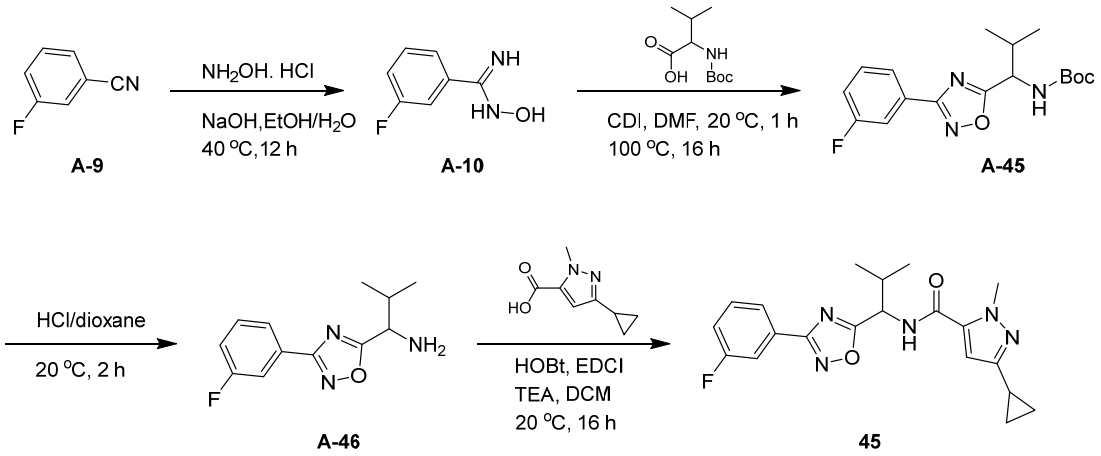
**Ejemplo 27. Síntesis de 44**




A-269 44

A una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1R)-1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (120,84 mg, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La reacción se inactivó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 17-47 % de B durante 8 min) para dar el producto como un aceite. La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK AS-3 (150 mm × 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, mantener el 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**, **ABPR**: 1500 psi) mostró 2,39 min (pico principal, 91,6 %) y 2,55 min (8,4 %). Nota: la reacción de condensación conduce a cierta racemización. A continuación, el producto se purificó mediante SFC (**Daicel CHIRALPAK AS-H** (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 ºC; 65 ml/min; 20 % de B; corrida de 8,60 min; 50 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,57 min, Rt del pico 2 = 6,60 min) para dar el producto (66,75 mg, 0,19 mmol, 32 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) δ = 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,06 (br d, 1H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 4,46 (quin, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,69 (d, 3H), 1,48 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,13 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,2, encontrada 354,0.

**Ejemplo 28. Síntesis de 45**




**A-10:** Una mezcla de 3-fluorobenzonitrilo (2,2 g, 18,17 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (3,79 g, 54,5 mmol) y NaOH (2,18 g, 54,5 mmol) en etanol (24 ml) y agua (8 ml) se agitó a 40 °C durante 12 horas para dar una mezcla. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró para obtener el producto crudo (3200 mg) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,16 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_8FN_2O$ $[M+1H]^+$ 155,05, encontrada 155,1.

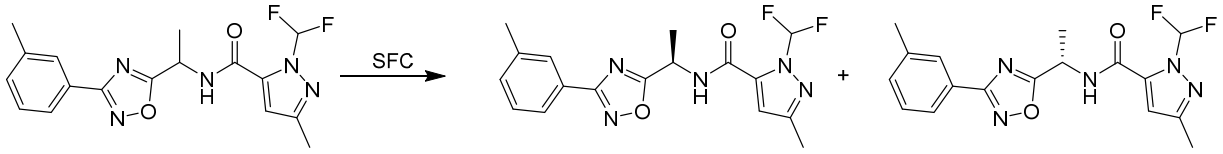
**A-45**: A una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-butanoico (400 mg, 1,84 mmol) y CDI (328,39 mg, 2,03 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 20 °C durante 1 h antes de añadir 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (283,79 mg, 1,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 % a 50 %) para dar el producto (150 mg, 0,45 mmol, 24 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,96 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{23}FN_3O_3$ $[M+H\text{-}Boc]^+$ 280,1, encontrada 280,1.

**A-46:** A una solución de N-[1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metil-propil]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,60 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4M/1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el pH se ajustó con la adición de $NaHCO_3$ sat. a pH ~ 9. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 2) y la fase orgánica

combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (150 mg) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,696 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{14}FN_3O$ $[M+H]^+$ 236,11, encontrada 236,1.

**45:** Una mezcla de 1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metil-propan-1-amina (150 mg, 0,64 mmol), HOBt (172,32 mg, 1,28 mmol), EDCI (183,34 mg, 0,96 mmol), TEA (0,44 ml, 3,19 mmol) y ácido 5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (105,96 mg, 0,64 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La mezcla se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 59-89 % de B durante 8 min) para dar el producto (75,38 mg, 0,20 mmol, 31 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,89 (d, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,23 (dt, 1H), 6,53 (br d, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,44 (dd, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,10 - 1,01 (m, 6H), 0,98 - 0,92 (m, 2H), 0,79 - 0,74 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,35 min en cromatografía de 2,0 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{22}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 384,2, encontrada 384,2.

**Ejemplo 29. Síntesis de 46 y 47**



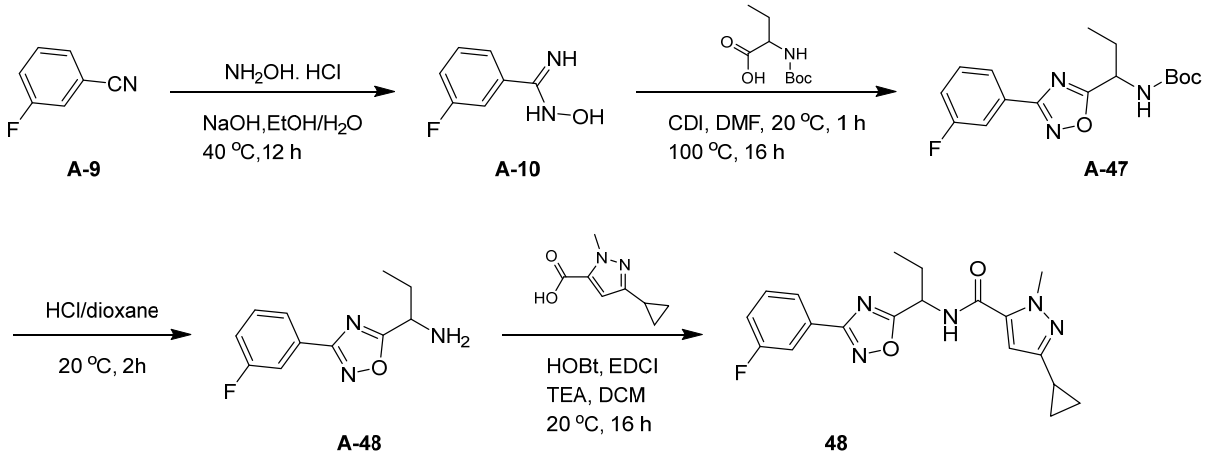

33 46 47

La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener el 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC) mostró dos picos a 5,34 min y 6,12 min. El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = etanol (DEA al 0,1 %); 38 ºC; 60 ml/min; 40 % de B; corrida de 8 min; 5 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,6 min, Rt del pico 2 = 5,8 min para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como 46 (25,02 mg, 69,2 µmol, 25 % de rendimiento) (Rt = 5,34 min en SFC analítica) como un aceite y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como 47 (28,95 mg, 80,1 µmol, 29 % de rendimiento) (Rt = 6,12 min en SFC analítica) como un aceite.

**46: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,55 (d, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,44 (quin, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,66 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,29 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{18}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 362,14, encontrada 362,1.

**47: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,56 (d, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,88 - 7,71 (m, 2H), 7,53 - 7,35 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,45 (quin, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,67 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,26 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{18}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 362,14, encontrada 362,0.

**Ejemplo 30. Síntesis de 48**




**A-10:** Una mezcla de 3-fluorobenzonitrilo (2,2 g, 18,17 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (3,79 g, 54,5 mmol) y NaOH (2,18 g, 54,5 mmol) en etanol (24 ml) y agua (8 ml) se agitó a 40 °C durante 12 horas para dar una mezcla. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del EtOH, después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró para obtener el producto crudo (3200 mg) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,16 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_8FN_2O$ $[M+1H]^+$ 155,05, encontrada 155,1.

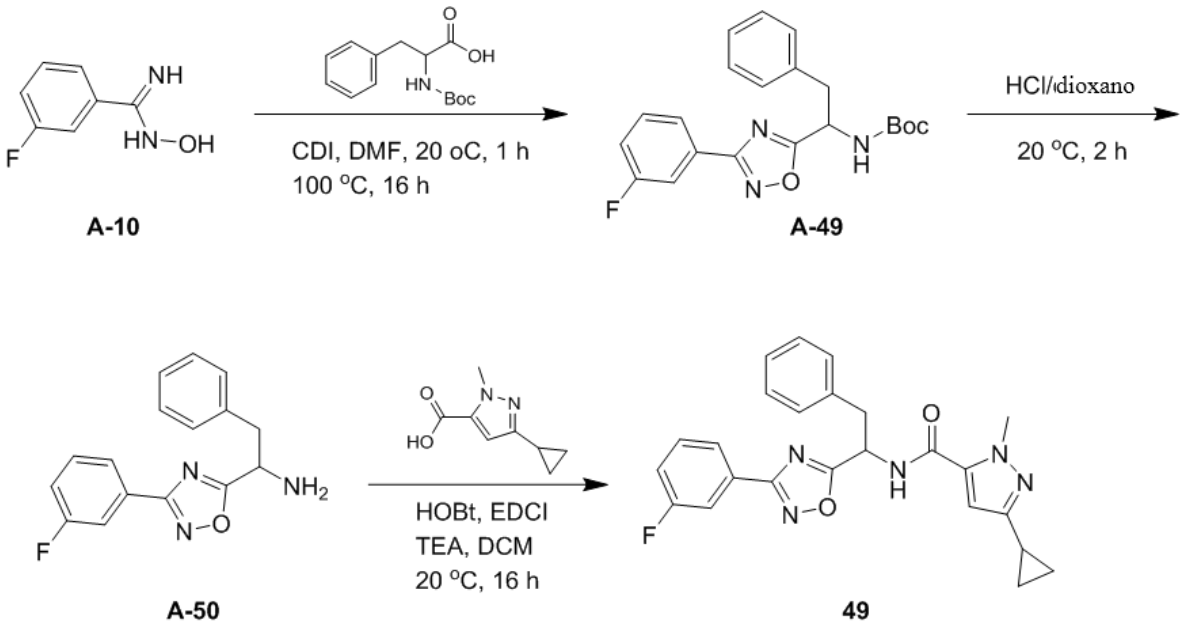
**A-47:** Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (400 mg, 1,97 mmol) y CDI (351,04 mg, 2,16 mmol) en DMF (20 ml) a 20 °C se agitó durante 1 hora antes de añadir 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (303,37 mg, 1,97 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y después se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de

sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 % a 50 %) para dar el producto (150 mg, 0,45 mmol, 23 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,94 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{21}FN_3O_3$ $[M+H\text{-}Boc]^+$ 266,1, encontrada 266,1.

**A-48:** A una solución de N-[1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 M/1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 horas. La mezcla se concentró y el pH se ajustó con la adición de $NaHCO_3$ sat. a pH ~ 9. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (150 mg) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,66 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{11}H_{14}ClFN_3O$ $[M+H]^+$ 222,0, encontrada 222,0.

**48:** Una mezcla de 1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-1-amina (150 mg, 0,68 mmol), HOBt (183,24 mg, 1,36 mmol), EDCI (194,97 mg, 1,02 mmol), TEA (0,47 ml, 3,39 mmol) y ácido 5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (112,67 mg, 0,68 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ sat. (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 55-85 % de B durante 8 min) para dar el producto (77,37 mg, 0,21 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,88 (dd, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,50 (br d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,53 - 5,45 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,06 (t, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), 0,78 - 0,72 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,28 min en cromatografía de 2,0 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 370,2, encontrada 370,1.

**Ejemplo 31. Síntesis de 49**




**A-49:** Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoico (400 mg, 1,51 mmol) y CDI (268,93 mg, 1,66 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora antes de añadir 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (232,4 mg, 1,51 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y después se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 % a 50 %) para dar el producto (150 mg, 0,39 mmol, 26 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,98 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{21}H_{23}FN_3O_3$ $[M+2H\text{-}Boc]^+$ 328,1, encontrada 328,1.

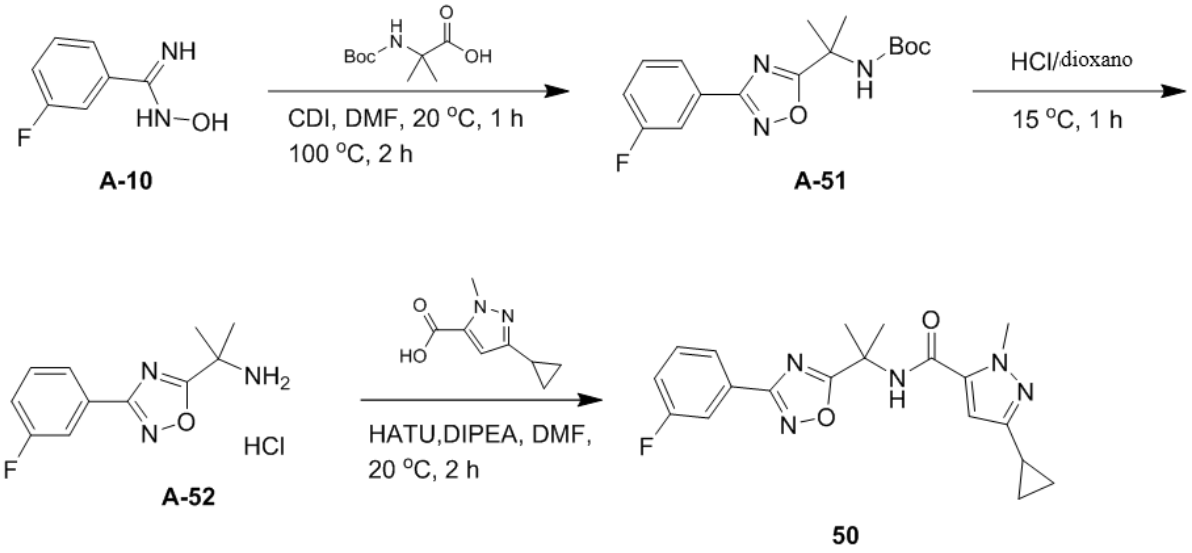
**A-50:** A N-[1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fenil-etil]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl 4 M/1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el pH se ajustó con la adición de $NaHCO_3$ sat. a pH ~ 9. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (150 mg, 0,46 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,73 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{16}ClFN_3O$ $[M+H]^+$ 284,1, encontrada 284,1.

**49:** Una mezcla de 1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-fenil-etanamina (150 mg, 0,53 mmol), HOBt (143,1 mg, 1,06 mmol), EDCI (152,25 mg, 0,79 mmol), TEA (0,37

ml, 2,65 mmol) y ácido 5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (87,99 mg, 0,53 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La mezcla se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 62-92 % de B durante 8 min) para dar el producto (42,55 mg, 0,10 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,17 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,48 (dt, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 4H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,62 - 5,50 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 0,90 - 0,84 (m, 2H), 0,64 - 0,58 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,37 min en cromatografía de 2,0 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{24}H_{23}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 432,2, encontrada 432,1.

.

**Ejemplo 32. Síntesis de 50**



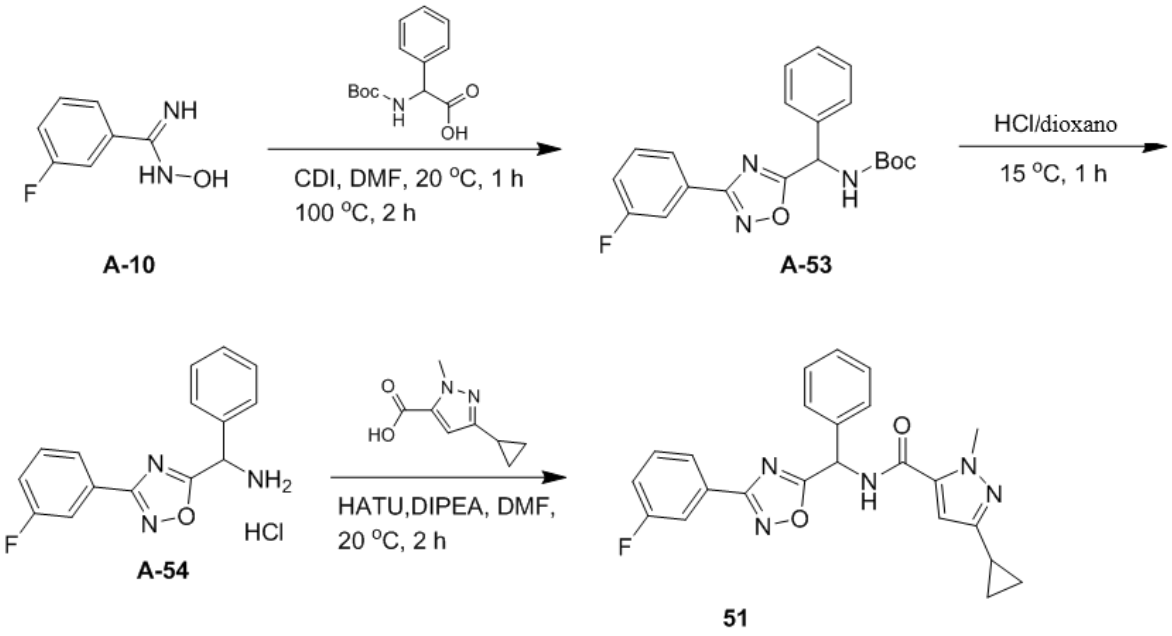

**A-51:** Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (580,16 mg, 2,85 mmol) y CDI (462,86 mg, 2,85 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 15 ºC durante 1 hora y después se le añadió 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (400 mg, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 100 ºC durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice

(EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 60 %) para dar el producto (140 mg, 344,1 µmol, 13 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,91 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{13}FN_3O_3$ $[M+H\text{-}t\text{-}Bu]^+$ 266,1, encontrada 266,0.

**A-52:** A N-[1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó a 15 ºC durante 1 hora. La mezcla se concentró para dar el producto de clorhidrato de 2-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-2-amina (110 mg, 417,8 µmol, 96 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,64 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{15}H_{13}FN_3O$ $[M+H]^+$ 222,1, encontrada 222,0.

**50:** A una mezcla de ácido 5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (77,39 mg, 0,47 mmol), HATU (177,06 mg, 0,47 mmol) y clorhidrato de 2-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-2-amina (100 mg, 0,39 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió DIPEA (0,2 ml, 1,16 mmol) y la mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 52-82 % de B durante 8 min) para dar el producto (116,91 mg, 0,32 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 8,93 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,75 (s, 6H), 0,92 - 0,86 (m, 2H), 0,68 - 0,60 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,32 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$370,2, encontrada 369,9. .

**Ejemplo 33. Síntesis de 51**



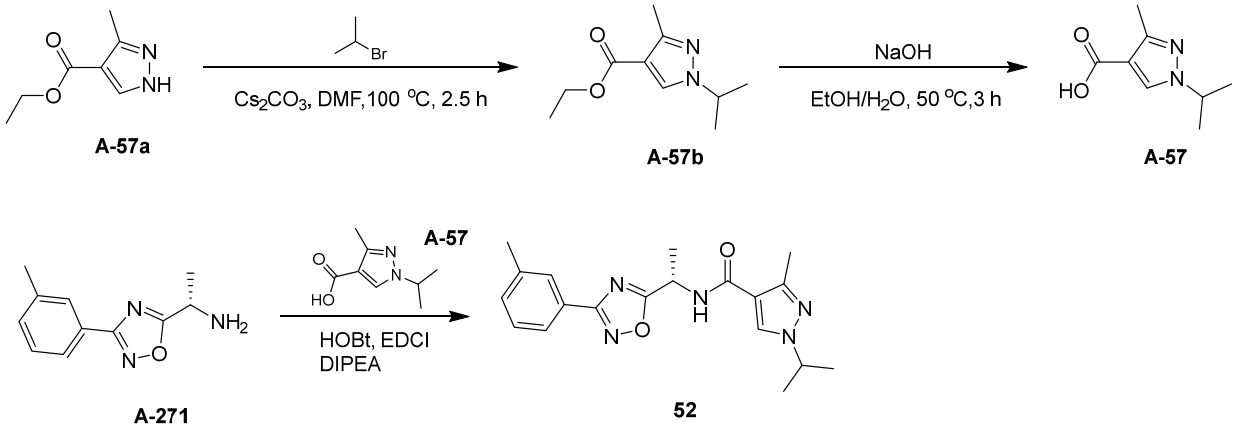

**A-53:** Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fenil-acético (717,29 mg, 2,85 mmol) y CDI (462,86 mg, 2,85 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 15 ºC durante 1 hora y después se le añadió 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (400 mg, 2,6 mmol). La reacción se agitó después a 100 ºC durante 2 horas para dar una mezcla. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 60 %) para dar el producto (140 mg, 209,0 µmol, 8 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,96 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{13}FN_3O_3$ $[M+H\text{-}t\text{-}Bu]^+$ 314,1, encontrada 314,1.

**A-54:** A N-[[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-fenil-metil]carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó a 15 ºC durante 1 hora. La mezcla se concentró para dar el producto (110 mg, 351,4 µmol, 93 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,71 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{15}H_{13}FN_3O$ $[M+H]^+$ 270,1, encontrada 270,0.

**51:** A una mezcla de ácido 5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (91,32 mg, 0,55 mmol), HATU (208,94 mg, 0,55 mmol) y clorhidrato de [3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-fenil-metanamina (140 mg, 0,46 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió DIPEA (0,24 ml, 1,37 mmol) y la mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica

combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 60-90 % de B durante 8 min) para dar el producto (88,39 mg, 0,21 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,61 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 0,91 - 0,82 (m, 2H), 0,66 - 0,56 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,41 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{23}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$418,2, encontrada 418,0.

**Ejemplo 34. Síntesis de 52**



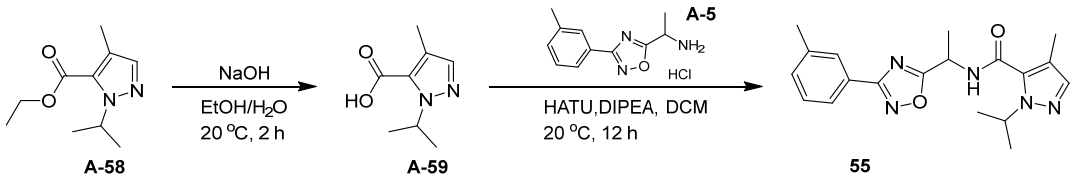

**A-57b:** A una mezcla de $Cs_2CO_3$ (8,45 g, 25,95 mmol) y 2-bromopropano (3,19 g, 25,95 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2 g, 12,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NH_4Cl$ sat. (50 ml), después se extrajo con EtOAc (50 ml x 2), la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 %) para dar el producto (300 mg, 1,53 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,85 (s, 1H), 4,51 - 4,34 (m, 1H), 4,28 (q, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,50 (d, 6H), 1,34 (t, 3H). **LCMS** Rt = 3,25 min en cromatografía de 7,0 min, 0-60AB, MS ESI calc. $C_{10}H_{17}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 197,1, encontrada 197,0.

**A-57:** A una solución de 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo (300 mg, 1,53 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió lentamente una solución de NaOH (122,29 mg,

3,06 mmol) en agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 ºC por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el EtOH. A la fase acuosa se le añadió HCl 1 N (30 ml) para ajustar el pH = 2 y la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y después se concentró para dar el producto crudo (210 mg, 1,22 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,61 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_8H_{13}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 169,1, encontrada 168,8.

**52:** Una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol), HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (120,84 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 40-60 % de B durante 9 min) para dar el producto. La SFC analítica (columna: Daicel CHIRALPAK AS-3 150 mm × 4,6 mm I.D., 3 µm, fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, mantener el 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**, **ABPR**: 1500 psi) mostró dos picos a 2,52 min (11,1 %) y 2,73 min (pico principal, 88,9 %). Nota: la reacción de condensación conduce a cierta racemización. El producto se separó mediante SFC (**Daicel CHIRALPAK AS-H** (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 20 % de B; corrida de 8 min; 10 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,8 min, Rt del pico 2 = 6 min) para dar el producto (50,77 mg, 0,14 mmol, 24 % de rendimiento) (Rt = 2,55 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) $\delta_H$ = 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (br d, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,04 (br d, 1H), 5,46 - 5,37 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,66 (d, 3H), 1,44 (d, 6H). **LCMS** Rt = 1,20 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,2, encontrada 354,1.

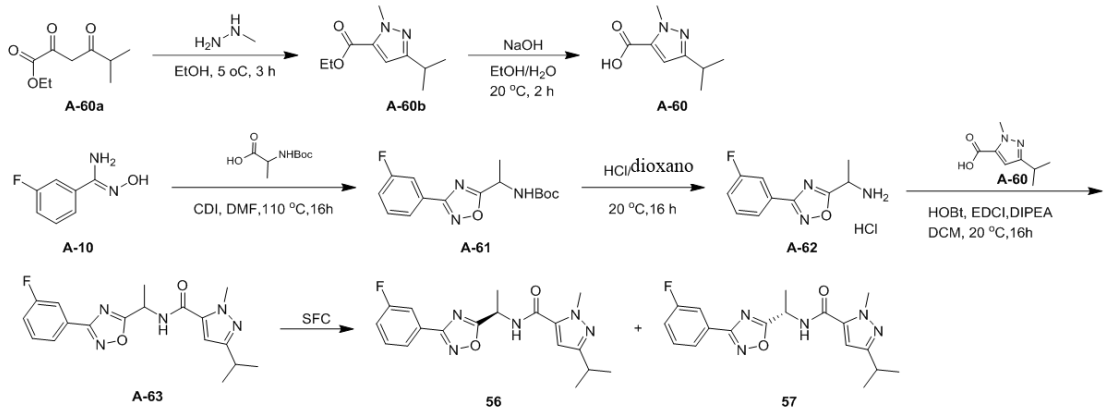
**Ejemplo 35. Síntesis de 55**




**A-59:** A una solución de 2-isopropil-4-metil-pirazol-3-carboxilato de etilo (220 mg, 1,12 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió una solución de NaOH (134,52 mg, 3,36 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a 20 **ºC** durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo y el residuo se diluyó con $H_2O$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 1). A la fase acuosa se le añadió HCl 1 N (20 ml) para ajustar el pH = 1 y se diluyó con $H_2O$ (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (70 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el compuesto (130 mg) como un sólido. **LCMS**$R_t$ = 0,70 min en cromatografía de 2,0 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_8H_{13}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 169,09, encontrada 169,0.

**55:** A una mezcla de ácido 2-isopropil-4-metil-pirazol-3-carboxílico (129,45 mg, 0,77 mmol), HATU (315,92 mg, 0,83 mmol), DIPEA (0,29 ml, 1,66 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió clorhidrato de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 0,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 **ºC** durante 12 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 % y B = $CH_3CN$; 44-74 % de B durante 9 min) para dar el producto (75,42 mg, 213,4 µmol, 51 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) $\delta_H$ = 9,17 (d, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 5,42 (quin, 1H), 4,80 (spt, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,65 (d, 3H), 1,36 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,24 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,19, encontrada 354,0..

**Ejemplo 36. Síntesis de 56 y 57**




**A-60b:** A una solución de 5-metil-2,4-dioxo-hexanoato de etilo (2 g, 10,74 mmol) en etanol (20 ml) a 5 **ºC** se le añadió metilhidrazina (1,36 g, 11,81 mmol, 40 % en $H_2O$) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 5 **ºC** durante 3 horas, y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 50 %) para dar el producto (700 mg, 3,57 mmol, 33 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H**(400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 6,70 - 6,59 (m, 1H), 4,43 - 4,24 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,07 - 2,77 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 1,26 (d, 6H).

**A-60:** Una mezcla de 5-isopropil-2-metil-pirazol-3-carboxilato de etilo (700 mg, 3,57 mmol) y NaOH (428,03 mg, 10,70 mmol) en etanol (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a 20 **ºC** durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el EtOH y después se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl (1 N) a pH ~ 2 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo (400 g) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) $\delta_H$ = 13,17 (br s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,91 - 2,80 (m, 1H), 1,17 (d, 6H).

**A-61:** Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1227,52 mg, 6,49 mmol) y CDI (1157,16 mg, 7,14 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 15 °C durante 1 hora y después se añadió 3-fluoro-N'-hidroxi-benzamidina (1000 mg, 6,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a 110 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se enfrió y después se diluyó con $NH_4Cl$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto (600 mg, 1,95 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido. **RMN**

**$^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,89 - 7,78 (m, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,40 (s, 9H).

**A-62:** A una mezcla de N-[1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo (200 mg) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,61 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{11}FN_3O$ [M+H] 208,1, encontrada 207,7.

**A-63:** Una mezcla de ácido 5-isopropil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (120 mg, 0,71 mmol), DIPEA (0,62 ml, 3,57 mmol), HOBt (192,82 mg, 1,43 mmol) EDCI (205,16 mg, 1,07 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (173,85 mg, 0,71 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a 20 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ (NH 10 m$M_4HCO_3$) y B = $CH_3CN$; 24-54 % de B durante 8 min) para dar el producto (180 mg, 0,50 mmol, 70 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,88 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 358,2, encontrada 358,1.

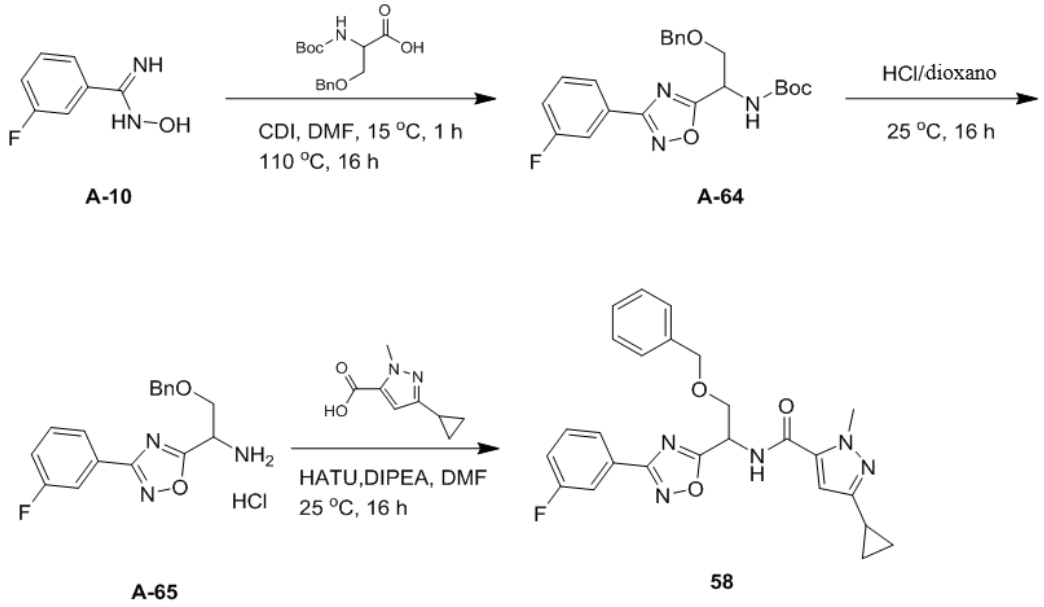
**56 y 57:** La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK IC-3 (150 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: IPA (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener el 40 % durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 40 **ºC**) mostró dos picos a 3,55 min y 4,32 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = *I*-PrOH; 38 **ºC**; 65 ml/min; 30 % de B; corrida de 7 min; 7 inyecciones, Rt del pico 1 = 3,5 min, Rt del pico 2 = 4,7 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como 56 (75,09 mg, 0,21 mmol, 41 % de rendimiento) (Rt = 3,55 min en SFC analítica) como un aceite y enantiómero 2, asignado aleatoriamente como 57 (73,93 mg, 0,21 mmol, 41 % de rendimiento) (Rt = 4,32 min en SFC analítica) como un aceite.

**56: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,56 (br d, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,65 - 5,56 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 1,76 (d, 3H), 1,29 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,26 min en

cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 358,2, encontrada 358,1.

**57: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,56 (br d, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,66 - 5,56 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 1,76 (d, 3H), 1,29 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,26 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 358,2, encontrada 358,1.

**Ejemplo 37. Síntesis de 58**



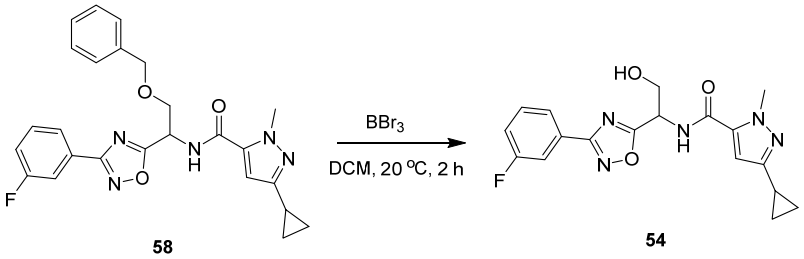

**A-64:** Una mezcla de ácido 3-benciloxi-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (843,03 mg, 2,85 mmol) y CDI (462,86 mg, 2,85 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 15 **ºC** durante 1 hora y después se añadió 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (400 mg, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 60 %) para dar el producto (260 mg, 0,58 mmol, 22 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 1,45 min en cromatografía en 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{22}H_{25}FN_3O_4$ $[M+H\text{-}tBu]^+$ 358,1, encontrada 358,1.

**A-65:** Una mezcla de N-[2-benciloxi-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de *terc*-butilo (260 mg, 0,63 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar el

producto (300 mg, 0,59 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,99 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{17}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 314,1, encontrada 314,0.

**58:** A una mezcla de ácido 5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (171,03 mg, 1,03 mmol), HATU (391,33 mg, 1,03 mmol) y DIPEA (0,45 ml, 2,57 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió clorhidrato de 2-benciloxi-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (300 mg, 0,86 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 55-85 % de B durante 9 min) para dar el producto (49,27 mg, 0,11 mmol, 12 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-*$d_6$*) δ = 9,16 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 5H), 6,69 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,97 - 1,76 (m, 1H), 0,95 - 0,84 (m, 2H), 0,69 - 0,56 (m, 2H).**LCMS** $R_t$ = 1,31 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{25}H_{25}FN_5O_3$ $[M+H]^+$ 462,1, encontrada 462,1.

**Ejemplo 38. Síntesis de 54**

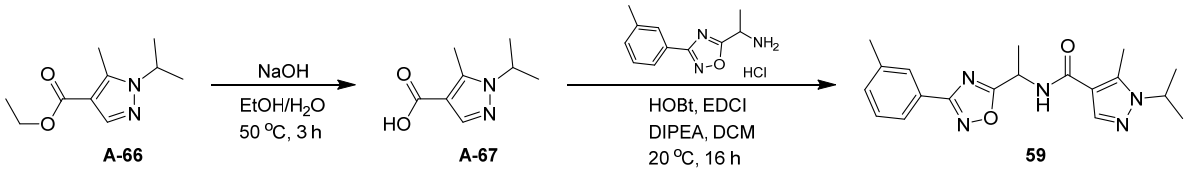



58 54

A una mezcla de N-[2-benciloxi-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carboxamida (70 mg, 0,15 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió $BBr_3$ (0,03 ml, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a 20 **ºC** durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (5 ml) y se extrajo con DCM (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = CH3CN; 39-69 % de B durante 9 min) para dar el producto (21,67 mg, 0,06 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 9,01 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,48 (m,

1H), 6,73 (s, 1H), 5,26 - 5,44 (m, 2H), 3,88 - 4,05 (m, 5H), 1,81 - 1,99 (m, 1H), 0,79 - 0,99 (m, 2H), 0,53 - 0,74 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,12 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}FN_5O_3$ $[M+H]^+$ 372,1, encontrada 372,1.

**Ejemplo 39. Síntesis de 59**

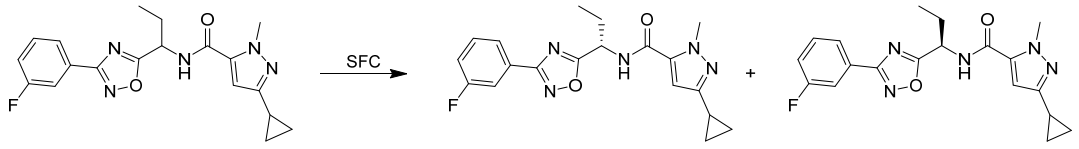



A-66 A-67 59

**A-67:** A una mezcla de 1-isopropil-5-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo (650 mg, 3,31 mmol) en etanol (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió NaOH (264,97 mg, 6,62 mmol) y la mezcla se agitó a 50 **ºC** durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del etanol y después el residuo se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y la mezcla se lavó con EtOAc (5 ml x 2). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH~2 con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con $H_2O$ (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (520 mg, 3,09 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,63 min en cromatografía de 1,5 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_8H_{13}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 169,1, encontrada 169,0.

**59:** Una mezcla de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (241,68 mg, 1,19 mmol), HOBt (321,37 mg, 2,38 mmol), DIPEA (0,62 ml, 3,57 mmol), EDCI (455,91 mg, 2,38 mmol) y ácido 1-isopropil-5-metil-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 1,19 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 20 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con $NH_4Cl$ sat. (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó parcialmente mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 40 % a 100 %) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 50-70 % de B durante 9 min) para dar el producto (17,06 mg, 48,1 mol, 4 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,93 - 7,85 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 6,38 (br d, 1H), 5,64 (quin, 1H), 4,50 (spt, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,74 (d, 3H), 1,50 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,24 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,2, encontrada 354,2.

**Ejemplo 40. Síntesis de 60 y 61**



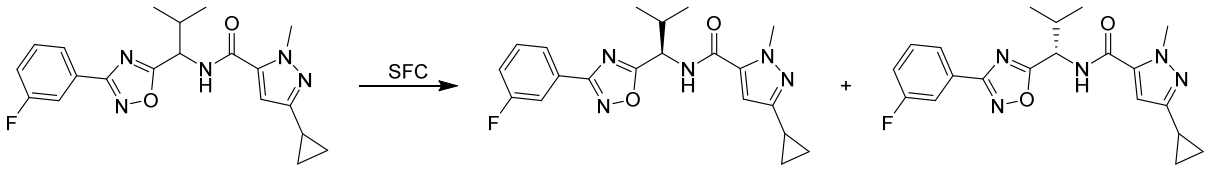

48 60 61

La SFC analítica (Daicel CHIRALCEL OJ-3 (150 mm × 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, mantener el 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**) mostró dos picos a 3,00 min y Rt = 3,93 min). El producto se separó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = etanol (DEA al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 20 % de B; corrida de 7 min; 5 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,2 min, Rt del pico 2 = 5,4 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como 60 (16,59 mg, 44,9 µmol, 24 % de rendimiento) (Rt = 3,00 min en SFC analítica) como un aceite y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como 61 (26,44 mg, 71,6 µmol, 38 % de rendimiento) (Rt = 3,93 min en SFC analítica) como un aceite.

**60: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,88 (d, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,50 (br d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,53 - 5,46 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,06 (t, 3H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,78 - 0,73 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,23 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 369,16, encontrada 370,0.

**61: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,88 (d, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 6,50 (br d, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,53 - 5,45 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,06 (t, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), 0,78 - 0,73 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,27 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 369,16, encontrada 370,1.

**Ejemplo 41. Síntesis de 62 y 63**




45 62 63

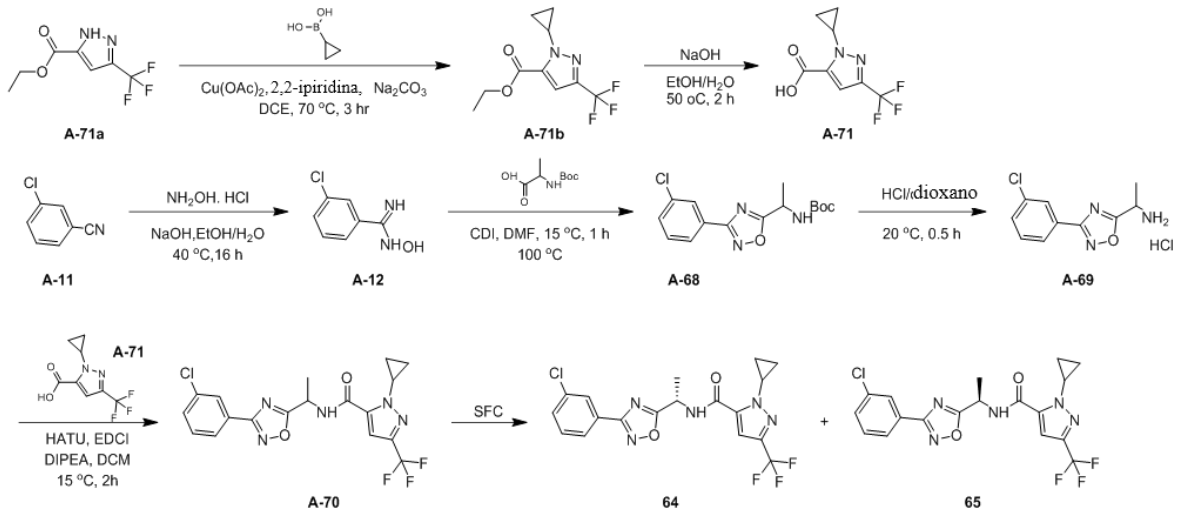
La SFC analítica (Daicel CHIRALCEL OJ-3 (150 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: gradiente de etanol (DEA al 0,05 %): de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de

flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC ABPR**: 1500 psi) mostró dos picos a 2,60 min y Rt = 3,27 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 15 % de B; corrida de 10 min; 5 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,7 min, Rt del pico 2 = 8,5 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como 62 (22,57 mg, 58,9 µmol, 33 % de rendimiento) (Rt = 2,60 min en SFC analítica) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como 63 (25,47 mg, 66,2 µmol, 37 % de rendimiento) (Rt = 3,27 min en SFC analítica) como un sólido.

**62: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,02 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (br d, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,47 (dt, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,13 (t, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,05 (d, 3H), 0,95 - 0,85 (m, 5H), 0,66 - 0,60 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,33 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{23}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 384,2, encontrada 384,2.

**63: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,02 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (br d, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 7,47 (dt, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,13 (t, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,05 (d, 3H), 0,96 - 0,85 (m, 5H), 0,66 - 0,59 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,33 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{23}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 384,2, encontrada 384,2.

**Ejemplo 42. Síntesis de 64 y 65**




**A-71b:** A una solución de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (500 mg, 2,4 mmol), ácido ciclopropilborónico (412,7 mg, 4,8 mmol) y $Na_2CO_3$ (509,22 mg, 4,8 mmol) en DCE (7 ml) se le añadió una solución de $Cu(OAc)_2$ (436,32 mg, 2,4 mmol) y 2,2-bipiridina (450,25 mg, 2,88 mmol) en DCE (14 ml). La mezcla de reacción se agitó

a 70 **ºC** durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ sat. (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 5 % a 50 %) para dar el producto (180 mg, 0,73 mmol, 30 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,07 (s, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 3H), 1,41 (t, 3H), 1,36 - 1,30 (m, 2H), 1,14 - 1,07 (m, 2H).

**A-71**: A una solución de 2-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxilato de etilo (180 mg, 0,73 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió una solución de NaOH (87,03 mg, 2,18 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 **ºC** durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se lavó con EtOAc (20 ml x 1). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH = 1 mediante la adición de HCl 1 N (20 ml) y después se diluyó con $H_2O$ (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (70 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (160 mg, 661,7 µmol, 84 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,79 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_8H_8F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 221,05, encontrada 221,1.

**A-12:** Una mezcla de 3-clorobenzonitrilo (1,2 g, 8,72 mmol), $NH_2OH$ HCl (1818,45 mg, 26,17 mmol) y NaOH (1046,74 mg, 26,17 mmol) en etanol (9 ml) y agua (3 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para obtener el producto crudo (1760 mg, 6,62 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,21 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_8ClN_2O$ $[M+H]^+$ 171,02, encontrada 170,9.

**A-68:** Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1,24 g, 6,54 mmol) y CDI (1,17 g, 7,19 mmol) en DMF (60 ml) se agitó a 15 **ºC** durante 1 hora y después se añadió 3-cloro-N'-hidroxi-benzamidina (1,74 g, 6,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 100 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NH_4Cl$ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100

ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto (1480 mg, 4,29 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 5,26 - 5,05 (m, 2H), 1,64 (br d, 3H), 1,47 (s, 9H). **LCMS** $R_t$ = 0,94 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{15}H_{19}ClN_3O_3$ $[M+H\text{-}t\text{-}Bu]^+$ 268,1, encontrada 268,1.

**A-69:** A N-[1-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (1480 mg, 4,57 mmol) se le añadió HCl 4 N/1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 **ºC** durante 0,5 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (1160 mg, 4,30 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,66 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{10}H_{11}ClN_3O$ $[M+H]^+$ 224,05, encontrada 224,0.

**A-70:** A una mezcla de ácido 2-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (160 mg, 0,73 mmol), HATU (292,35 mg, 0,77 mmol), DIPEA (0,27 ml, 1,54 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió clorhidrato de 1-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó a 15 **ºC** durante 2 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 59-89 % de B durante 8 min) para dar el producto (140 mg, 322,6 µmol, 84 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,98 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{18}H_{16}ClF_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 426,19, encontrada 426,1.

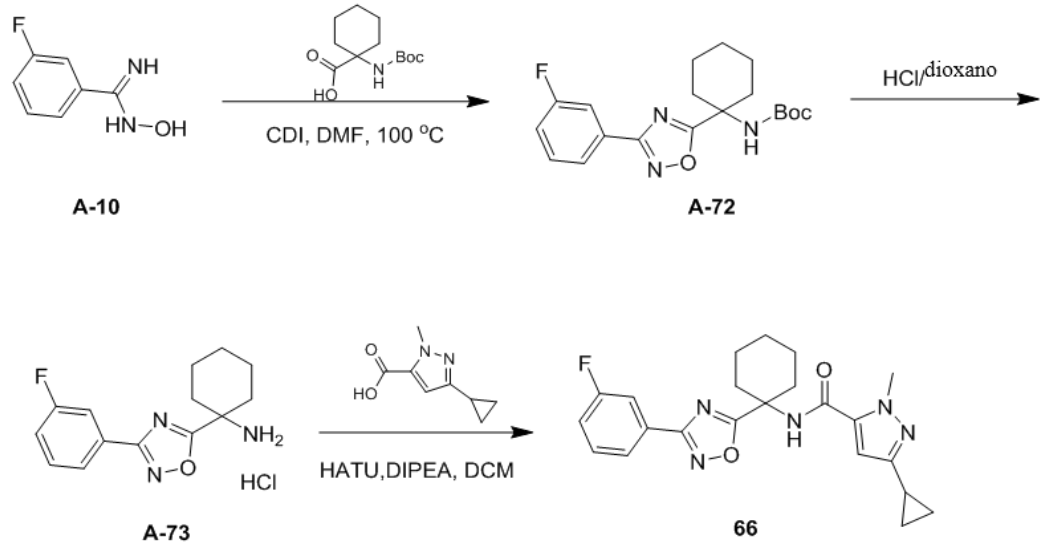
**64 y 65:** La SFC analítica (columna: Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm × 4,6 mm I.D., 5,0 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: IPA (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**) mostró dos picos a 3,78 min y 4,30 min. El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = IPA (DEA al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 35 % de B; corrida de 9 min; 8 inyecciones, Rt de pico 1 = 4,7 min, Rt del pico 2 = 6,8 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como (54,51 mg, 128 µmol, 39 % de rendimiento) (Rt = 3,78 min en SFC analítica) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente

como (55,53 mg, 130,4 µmol, 39 % de rendimiento) (Rt = 4,30 min en SFC analítica) como un sólido.

**65: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,08 (t, 1H), 7,97 (td, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,69 (br d, 1H), 5,63 (quin, 1H), 4,39 (tt, 1H), 1,79 (d, 3H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 1,16 - 1,05 (m, 2H). **LCMS** Rt = 1,43 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{16}ClF_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 426,09, encontrada 426,0.

**64: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,08 (t, 1H), 7,97 (td, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,70 (br d, 1H), 5,63 (quin, 1H), 4,39 (tt, 1H), 1,79 (d, 3H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,16 - 1,05 (m, 2H). **LCMS** Rt = 1,41 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{16}ClF_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 426,09, encontrada 426,0.

**Ejemplo 43. Síntesis de 66**



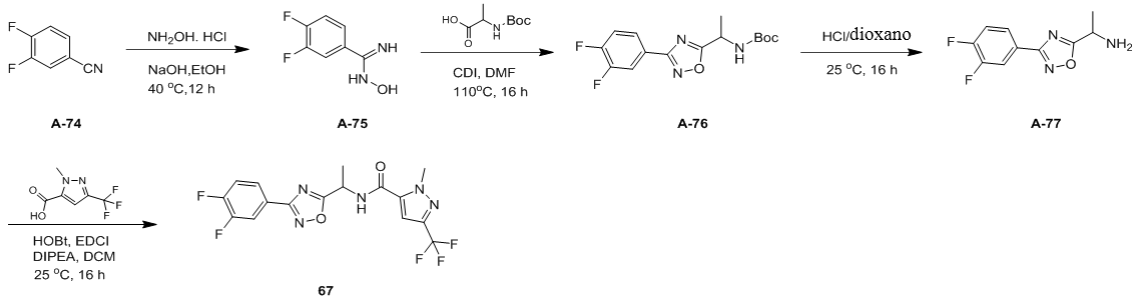

**A-72:** Una mezcla de ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (0,79 g, 3,24 mmol) y CDI (0,58 g, 3,57 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 15 °C durante 1 hora y después se añadió 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (0,5 g, 3,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 100 **°C** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 % a 50 %) para dar el producto (260 mg, 0,66 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,98 min en cromatografía de

1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{25}FN_3O_3$ $[M+H\text{-}t\text{-}Bu]^+$ 306,2, encontrada 306,2.

**A-73:** A N-[1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclohexil]carbamato de terc-butilo (260 mg, 0,72 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 **ºC** durante 0,5 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (210 mg, 705,3 µmol, 98 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,71 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{14}H_{17}FN_3O$ $[M+H]^+$ 262,13, encontrada 262,2.

**66:** A una mezcla de HATU (254,54 mg, 0,67 mmol), ácido 5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (55,62 mg, 0,33 mmol), clorhidrato de 1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]ciclohexanamina (100 mg, 0,33 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió DIPEA (0,23 ml, 1,34 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 3,5 horas. La mezcla se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 (150 x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,04 % + $NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; B al 60-90 % durante 7,5 min) para dar el producto (26,87 mg, 65,6 µmol, 20 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 8,68 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,33 (br d, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,74 - 1,51 (m, 5H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 0,93 - 0,83 (m, 2H), 0,71 - 0,58 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,32 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{22}H_{25}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 410,19, encontrada 410,0.

**Ejemplo 44. Síntesis de 67**




**A-75:** Una mezcla de 3,4-difluorobenzonitrilo (2 g, 14,38 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (3 g, 43,13 mmol) y NaOH (1,73 g, 43,13 mmol) en etanol (24 ml) y agua (8 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la

mayor parte del etanol y después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1,5 g, 7,20 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,8 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_7F_2N_2O$ $[M+H]^+$ 173,0, encontrada 173,0.

**A-76:** Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (549,61 mg, 2,9 mmol) y CDI (518,11 mg, 3,2 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 15 **ºC** durante 1 hora y después se añadió 3,4-difluoro-N'-hidroxi-benzamidina (500 mg, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a 110 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NH_4Cl$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 50 %) para dar el producto (230 mg, 0,58 mmol, 20 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,94 min en cromatografía en 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{11}H_{10}F_2N_3O_3$ $[M+H\text{-}tBu]^+$ 270,1, encontrada 270,0.

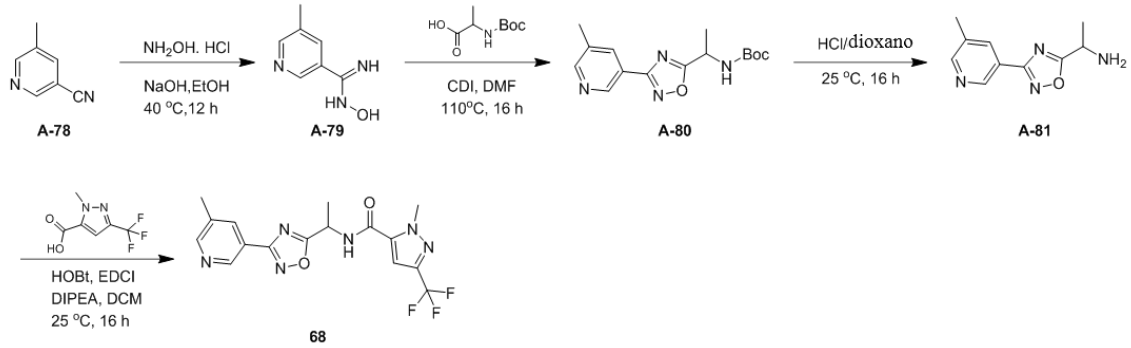
**A-77:** A N-[1-[3-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (230 mg, 0,71 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6,91 ml, 27,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y el pH se ajustó con la adición de $NaHCO_3$ sólido a pH~9. La solución se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto crudo (300 mg, 0,99 mmol) como un sólido.

**67:** Una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (300 mg, 1,55 mmol) en DCM (15 ml), DIPEA (0,86 ml, 6,18 mmol), HOBt (417,69 mg, 3,09 mmol) y EDCI (592,55 mg, 3,09 mmol) se agitó a 25 **ºC** durante 30 minutos y después se le añadió 1-[3-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (348,03 mg, 1,55 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con $H_2O$ (20 ml), después se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 63-75 % de B durante 9 min) para dar el producto (15,72 mg, 39,2 µmol, 3 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 9,45 (d, 1H), 8,12 - 7,94 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,45 (quin, 1H), 4,13 (s,

3H), 1,67 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,32 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{12}F_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ 402,1, encontrada 402,0.

.

**Ejemplo 45. Síntesis de 68**




**A-79:** Una mezcla de 5-metilpiridin-3-carbonitrilo (1,9 g, 16,08 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (3,35 g, 48,25 mmol) y NaOH (1,93 g, 48,25 mmol) en etanol (5 ml) y agua (0,50 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (2,1 g, 12,79 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 1,02 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_9N_3O$ $[M+H]^+$ 152,1, encontrada 152,0.

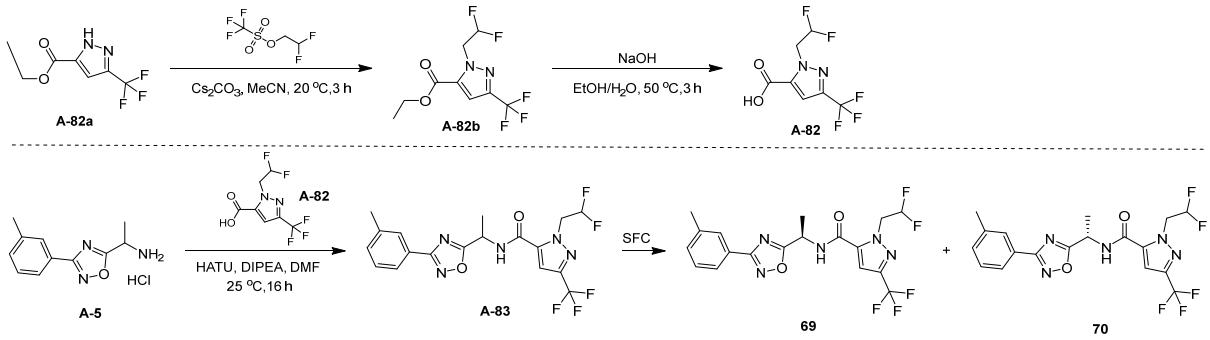
**A-80:** Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1251,64 mg, 6,62 mmol) y CDI (1179,9 mg, 7,28 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 15 °C durante 1 hora y después se añadió N'-hidroxi-5-metil-piridin-3-carboxamidina (1 g, 6,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se diluyó con $H_2O$ (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 50 %) para dar el producto (300 mg, 0,55 mmol, 8 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,79 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{15}H_2ON_4O_3$ $[M+H]^+$ 305,2, encontrada 304,9.

**A-81:** Una mezcla de N-[1-[3-(5-metil-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,99 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (9,63 ml, 38,52 mmol) se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y

el pH se ajustó mediante la adición de $NaHCO_3$ (sólido) a pH~9. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto crudo (150 mg, 0,11 mmol, 11 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,39 min en cromatografía en 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{13}N_4O$ $[M+H]^+$ 205,1, encontrada 204,9.

**68:** A una solución de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (140 mg, 0,72 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió DIPEA (0,4 ml, 2,88 mmol), HOBt (194,92 mg, 1,44 mmol) y EDCI (276,52 mg, 1,44 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 30 minutos. Después se añadió 1-[3-(5-metil-3-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (147,3 mg, 0,72 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y después la fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 17-47 % de B durante 8 min) para dar el producto (91,9 mg, 0,24 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 9,12 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (br d, 1H), 5,63 (quin, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,78 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,02 min en cromatografía en 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ $[M+H]^+$ 381,1, encontrada 380,9.

**Ejemplo 46. Síntesis de 69 y 70**




**A-82b:** A una solución de $Cs_2CO_3$ (1,57 g, 4,8 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (1,03 g, 4,8 mmol) en $CH_3CN$ (15 ml) se le añadió 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (500 mg, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 **ºC** durante 3 horas. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con $NH_4Cl$ sat. (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a

15 %) para dar el producto (400 mg, 1,44 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 4,52 min en cromatografía de 7,0 min, 0-60AB, MS ESI calc. para $C_9H_{10}F_5N_2O_2$ $[M+H]^+$ 273,1, encontrada 272,9.

**A-82:** A una mezcla de 2-(2,2-difluoroetil)-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxilato de etilo (400 mg, 1,47 mmol) en etanol (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió NaOH (117,57 mg, 2,94 mmol) y la mezcla se agitó a 50 **ºC** durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del etanol y después se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y la mezcla se lavó con EtOAc (10 ml x 2, se desechó). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH ~ 2 con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con $H_2O$ (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (450 mg) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) $\delta_H$ = 7,36 (s, 1H), 6,62 - 6,31 (m, 1H), 5,10 (dt, 2H).

**A-83:** A una mezcla de ácido 2-(2,2-difluoroetil)-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (224,06 mg, 0,92 mmol), HATU (634,51 mg, 1,67 mmol) y DIPEA (0,44 ml, 2,5 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió clorhidrato de 1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (200 mg, 0,83 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La reacción se inactivó con $NH_4Cl$ sat. (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 57-77 % de B durante 9 min) para dar el producto (140 mg, 0,32 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,94 min en cromatografía de 1,5 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{17}F_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ 430,1, encontrada 430,2.

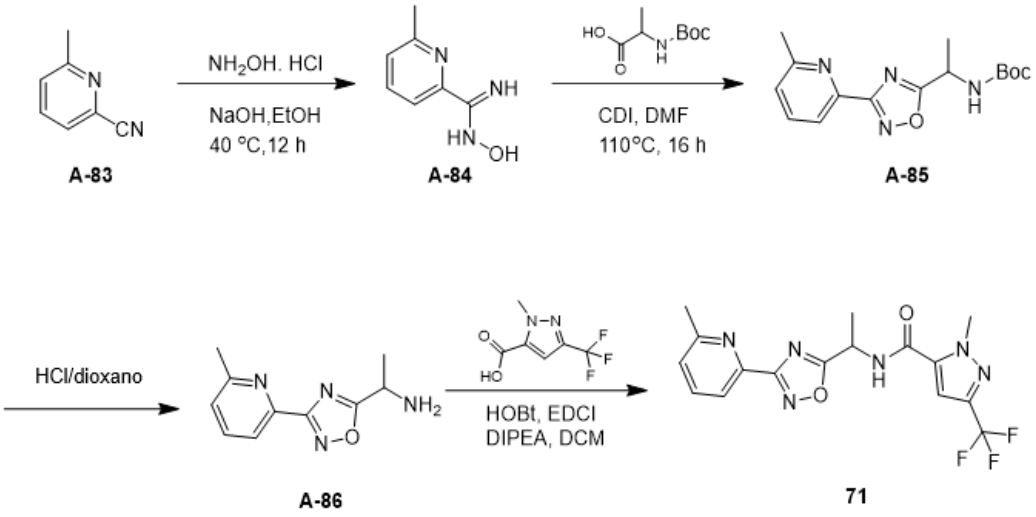
**69 y 70:** El producto se analizó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-3 (150 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, mantener el 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**, **ABPR**: 1500 psi) mostró dos picos a 2,18 min y 2,59 min. El producto se separó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 15 % de B; corrida de 7 min; 6 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,55 min, Rt del pico 2 = 5,55 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como 69 (37,48 mg, 87,3 mmol, 27 % de rendimiento) (Rt = 2,18 min en SFC analítica) como

un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como 70 (48,34 mg, 112,6 mmol, 34 % de rendimiento) (Rt = 2,59 min en SFC analítica) como un sólido.

**69: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,59 (d, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 6,57 - 6,25 (m, 1H), 5,46 (quin, 1H), 5,10 (dt, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,67 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,38 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{17}F_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ 430,1, encontrada 430,0.

**70: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,60 (d, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 6,57 - 6,26 (m, 1H), 5,47 (quin, 1H), 5,10 (dt, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,68 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,37 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{17}F_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ 430,1, encontrada 430,1.

**Ejemplo 47. Síntesis de 71**




**A-84:** Una mezcla de 6-metilpiridin-2-carbonitrilo (10 g, 84,65 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (17,65 g, 253,94 mmol) en etanol (24 ml) y NaOH (10,16 g, 253,94 mmol) en agua (8 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (8,2 g, 52,96 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,153 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_7H_{10}N_3O$ $[M+H]^+$ 152,07, encontrada 152,0.

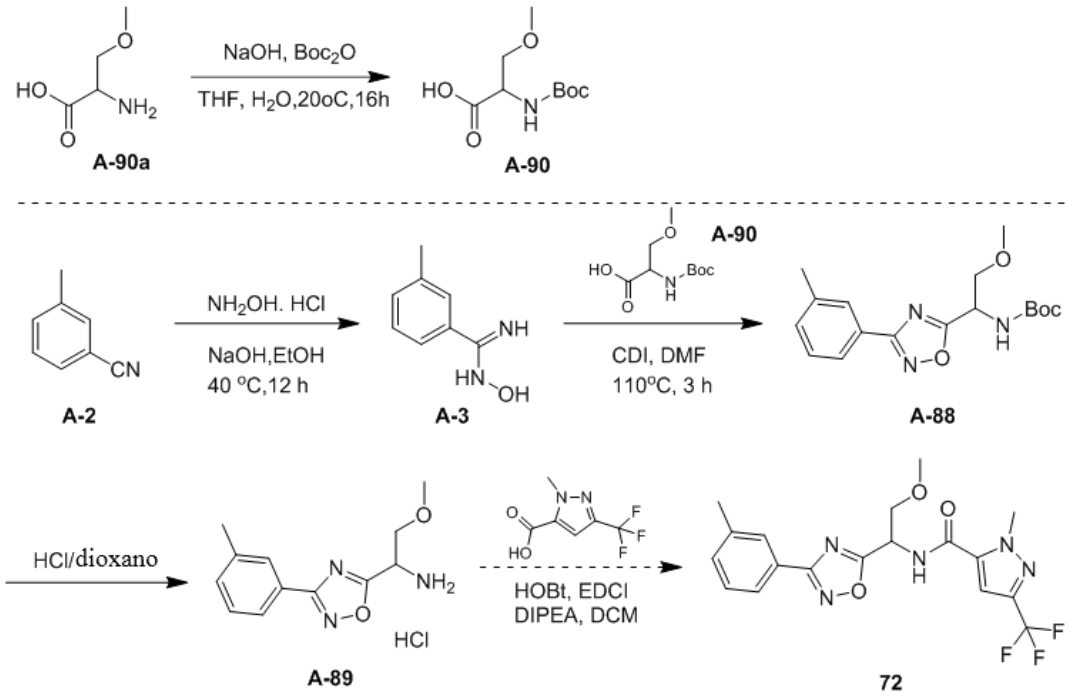
**A-85:** Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (3754,91 mg, 19,85 mmol) y CDI (3539,69 mg, 21,83 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 15 **ºC** durante 1 hora. Se añadió N-hidroxi-6-metil-piridin-2-carboxamidina (3 g, 19,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se diluyó con

$NH_4Cl$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto (1800 mg, 3,82 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,805 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{15}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 305,15, encontrada 305,2.

**A-86:** A N-[1-[3-(6-metil-2-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (500 mg, 1,64 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 **ºC** en atmósfera de $N_2$ durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se vertió en agua helada (20 ml) y el pH de la mezcla se ajustó con la adición de $Na_2CO_3$ (sólido) a pH~9 y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (300 mg, 0,78 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,278 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{10}H_{13}N_4O$ $[M+H]^+$ 205,1, encontrada 205,1.

**71:** Una mezcla de 1-[3-(6-metil-2-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (200 mg, 0,98 mmol), HOBt (264,66 mg, 1,96 mmol), EDCI (375,46 mg, 1,96 mmol), DIPEA (0,54 ml, 3,92 mmol) y ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (190,09 mg, 0,98 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (30 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 30-60 % de B durante 9 min) para dar el producto (78,77 mg, 0,20 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,94 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 2H), 5,73 - 5,57 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,77 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,16 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ $[M+H]^+$ 381,12, encontrada 381,1. .

**Ejemplo 48. Síntesis de 72**




**A-90:** A una solución de carbonato de terc-butoxicarbonil terc-butilo (2,02 g, 9,23 mmol) en THF (8 ml) se le añadió ácido 2-amino-3-metoxi-propanoico (1 g, 8,39 mmol) en THF (18 ml) y NaOH (671,59 mg, 16,79 mmol) en agua (18 ml) y la mezcla se agitó a 20 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se concentró parcialmente para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2), se desechó la fase orgánica. La fase acuosa se acidificó con ácido acético acuoso al 10 % a pH ~ 4 y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (1650 mg, 7,53 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,05 - 7,75 (m, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,52 - 4,37 (m, 1H), 3,86 (br d, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,38 (d, 3H), 1,46 (d, 9H).

**A-3:** Una mezcla de 3-metilbenzonitrilo (10 g, 85,36 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (17 795,13 mg, 256,08 mmol) en etanol (12 ml) y NaOH (10,24 g, 256,08 mmol) en agua (4 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para obtener el producto crudo (12 500 mg, 66,38 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,178 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_8H_{11}N_2O$ $[M+H]^+$ 151,1, encontrada 151,1.

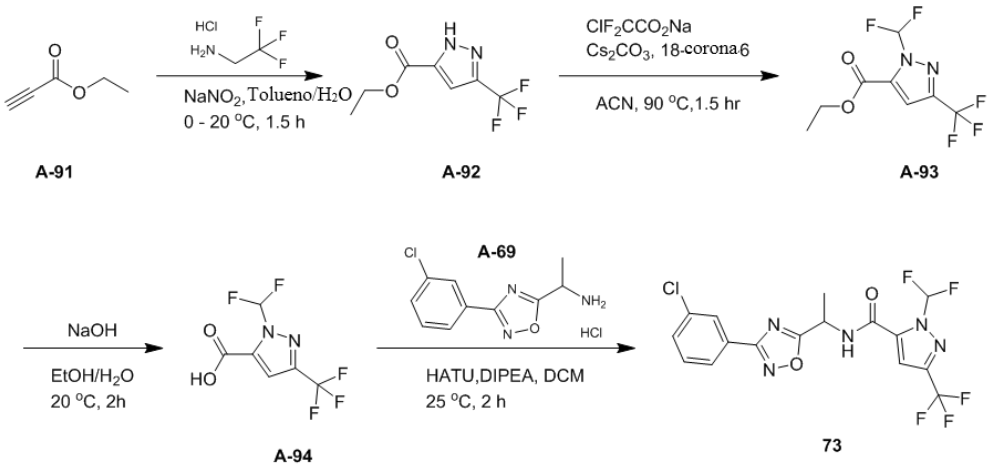
**A-88:** Una mezcla de N-hidroxi-3-metil-benzamidina (650,78 mg, 4,33 mmol) y CDI (772,92 mg, 4,77 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 15 °C durante 1 hora y después se añadió ácido 2-(terc- butoxicarbonilamino)-3-metoxi-propanoico (950 mg, 4,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto (290 mg, 0,86 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,92 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{17}H_{24}N_3O_4$ $[M+H\text{-}Boc]^+$ 278,1, encontrada 334,2.

**A-89:** A N-[2-metoxi-1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (290 mg, 0,87 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla se agitó a 40 **ºC** en atmósfera de $N_2$ durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión parcial para dar un residuo. El residuo se vertió en agua helada (20 ml) y el pH de la mezcla se ajustó con $Na_2CO_3$ (sólido) a pH~ 9 y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (180 mg, 0,63 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,678 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{16}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 234,1, encontrada 234,12.

**72:** Una mezcla de 2-metoxi-1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (180 mg, 0,77 mmol), HOBt (208,54 mg, 1,54 mmol), EDCI (295,85 mg, 1,54 mmol), DIPEA (0,43 ml, 3,09 mmol) y ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (149,78 mg, 0,77 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se concentró parcialmente para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (20 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 50-80 % de B durante 9 min) para dar el producto (77,3 mg, 0,19 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,70 - 5,64 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 1H),

3,41 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,33 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ 410,2, encontrada 410,14. .

**Ejemplo 49. Síntesis de 73**



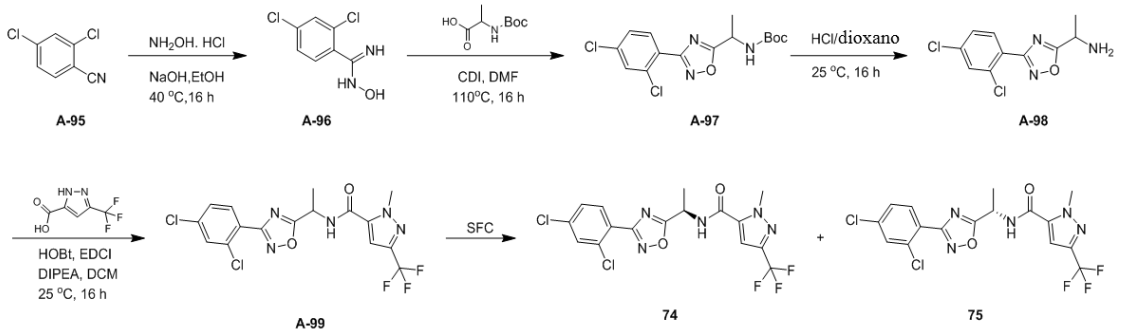

**A-92:** A una solución de clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (4144,34 mg, 30,58 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió $NaNO_2$ (2109,94 mg, 30,58 mmol) en agua (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 **ºC** durante 0,5 horas. A continuación, a la mezcla se le añadió prop-2-inoato de etilo (1000 mg, 10,19 mmol) y la mezcla se agitó a 20 **ºC** durante 1 hora. La mezcla se diluyó con $H_2O$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml x 1) y salmuera (60 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 %) para dar el producto (2000 mg, 9,61 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 11,84 (br s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,45 (q, 2H), 1,42 (t, 3H).

**A-93:** A una solución de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1000 mg, 4,8 mmol) en MeCN (20 ml) se le añadió $Cs_2CO_3$ (3130,59 mg, 9,61 mmol) seguido de 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (1464,98 mg, 9,61 mmol) y 18-corona-6 (253,98 mg, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 **ºC** durante 1,5 horas en atmósfera de $N_2$. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $H_2O$ (30 ml) y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 5 % a 10 %) para dar el producto (100 mg, 387,4 µmol, 8,06 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,26 - 7,85 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,45 (q, 2H), 1,43 (t, 3H).

**A-94:** A una solución de 2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxilato de etilo (70 mg, 0,27 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió una solución de NaOH (32,54 mg, 0,81 mmol) en agua (3 ml). La mezcla se agitó a 20 **ºC** durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (1 ml) y se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (60 mg, 260,8 µmol, 96 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,21 - 7,81 (m, 1H), 7,30 (s, 1H).

**73:** A una mezcla de ácido 2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (60 mg, 0,26 mmol), HATU (292,35 mg, 0,77 mmol) y DIPEA (0,27 ml, 1,54 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió clorhidrato de 1-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 2 horas. La mezcla se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 24%) para dar el producto (26,79 mg, 61,5 µmol, 16 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,31 - 7,99 (m, 2H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,95 (br d, 1H), 5,62 (quin, 1H), 1,80 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,35 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{16}H_{12}ClF_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ 436,1, encontrada 435,9.

**Ejemplo 50. Síntesis de 74 y 75**




**A-96:** Una mezcla de 2,4-diclorobenzonitrilo (3 g, 17,44 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (3,64 g, 52,32 mmol) y NaOH (2,09 g, 52,32 mmol) en etanol (24 ml) y agua (8 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas para dar una suspensión. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente al vacío para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (50 ml).

La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $NNa_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo (2 g, 7,72 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,232 min en cromatografía en 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_7H_7Cl_2N_2O$ $[M+H]^+$ 205,1, encontrada 204,8.

**A-97:** Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1,38 g, 7,32 mmol) y CDI (1,3 g, 8,05 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 15 **ºC** durante 1 hora y después se añadió 2,4-dicloro-N'-hidroxi-benzamidina (1,5 g, 7,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a continuación a 110 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $H_2O$ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 %) para dar el producto (600 mg, 1,62 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 1,380 min en cromatografía en 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{11}H_9Cl_2N_3O_3$ $[M+H\text{-}tBu]^+$ 302,0, encontrada 301,9.

**A-98:** A N-[1-[3-(2,4-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (600 mg, 1,67 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (16,36 ml, 65,45 mmol) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y el pH se ajustó con $NaHCO_3$ (sólido) a pH~9. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto crudo (500 mg, 0,92 mmol, 55 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,906 min en cromatografía en 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{10}Cl_2N_3O$ $[M+H\text{-}tBu]^+$ 258,0, encontrada 257,8.

**A-99:** A una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (280 mg, 1,44 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió DIPEA (0,8 ml, 5,77 mmol), HOBt (389,84 mg, 2,88 mmol), EDCI (553,05 mg, 2,88 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 30 min. Después se añadió 1-[3-(2,4-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (372,3 mg, 1,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con $H_2O$ (30 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó a partir de HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 56-76 % de B durante 9 min) para dar el producto

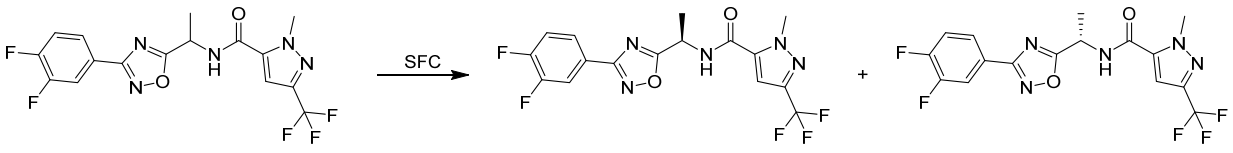
(450 mg, 1,04 mmol, 72 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 1,318 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. Para C16H13Cl2F3N5O2 $[M+H]^+$ 434,0, encontrada 433,9.

**74 y 75:** La SFC analítica (Daicel CHIRALCEL OJ-H (150 mm x 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$, B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantener 40 % durante 5,5 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 40 °C) mostró dos picos a 2,94 min y 3,79 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 25 % de B; corrida de 7,76 min; 45 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,39 min, Rt del pico 2 = 5,76 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como 74 (176,6 mg, 0,41 mmol, 44 % de rendimiento) (Rt = 2,943 min en SFC analítica) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como 75 (211,15 mg, 0,49 mmol, 53 % de rendimiento) (Rt = 3,79 min en SFC analítica) como un sólido.

**74: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 9,47 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,49 (quin, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,68 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,38 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{13}Cl_2F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 434,0, encontrada 434,0.

**75: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ =9,46 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,49 (quin, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,68 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,38 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{13}Cl_2F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 434,0, encontrada 434,0.

**Ejemplo 51. Síntesis de 76 y 77**




67 76 77

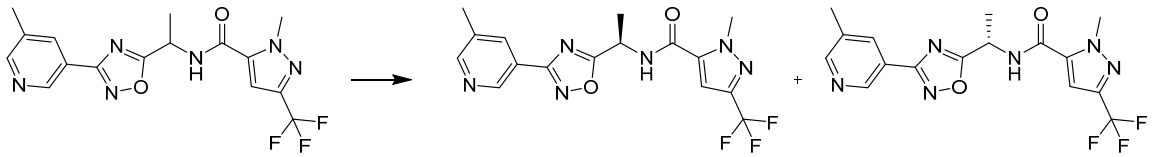
La SFC analítica (Daicel CHIRALCEL OJ-H (150 mm x 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$, B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4,5 min y mantener 40 % durante 5,5 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 40 °C) mostró dos picos a 2,18 min y 2,40 min. El producto se separó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 10 % de B; corrida de 8,74 min; 120 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,95 min, Rt del pico 2 = 6,74 min) para dar

el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como 76 (178,71 mg, 0,44 mmol) (Rt = 2,18 min en SFC analítica) como un sólido y el enantiómero 2 se determina aleatoriamente como 77 (138,05 mg, 0,34 mmol, 37 % de rendimiento) (Rt = 2,40 min en SFC analítica) como un sólido.

**76: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) 400 MHz δ = 9,46 (d, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 1H), 7,74 - 7,59 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,46 (quin, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,68 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,33 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{13}F_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ 402,1, encontrada 402,0.

**77: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) 400 MHz δ = 9,46 (d, 1H), 8,10 - 7,95 (m, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,46 (quin, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,68 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,32 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{13}F_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ 402,1, encontrada 402,0.

**Ejemplo 52. Síntesis de 78 y 79**



68 78 79

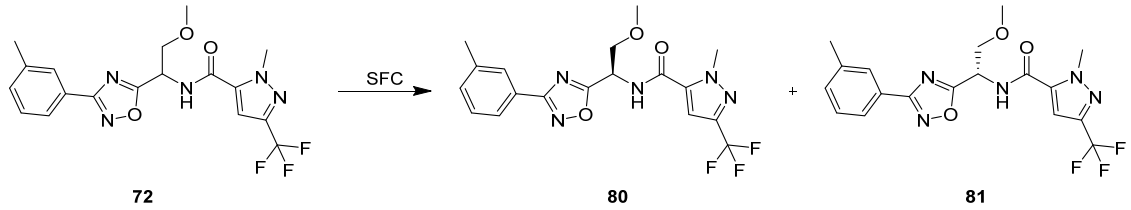
La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm x 4,6 mm I.D., 5,0 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 % durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**) mostró 2 picos a 3,78 min y 4,09 min. El producto se separó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = *I*-PrOH (DEA al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 35 % de B; corrida de 9 min; 6 inyecciones, Rt del pico 1 = 6,3 min, Rt del pico 2 = 7,3 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como 78 (35,11 mg, 92,3 µmol, 41 % de rendimiento) (Rt = 3,78 min en SFC analítica) como un aceite y enantiómero 2, asignado aleatoriamente como 79 (28,13 mg, 74 µmol, 33 % de rendimiento) (Rt = 4,09 min en SFC analítica) como un aceite.

**78: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 9,13 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (br d, 1H), 5,68 - 5,57 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,79 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,05 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ $[M+H]^+$ 381,12, encontrada 381,1.

**79: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 9,13 (s, 1H), 8,64 - 8,54 (m, 1H), 8,23 - 8,16 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 5,69 - 5,55 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,46 (s, 3H),

1,79 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,05 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ $[M+H]^+$ 381,12, encontrada 381,1.

**Ejemplo 53. Síntesis de 80 y 81**



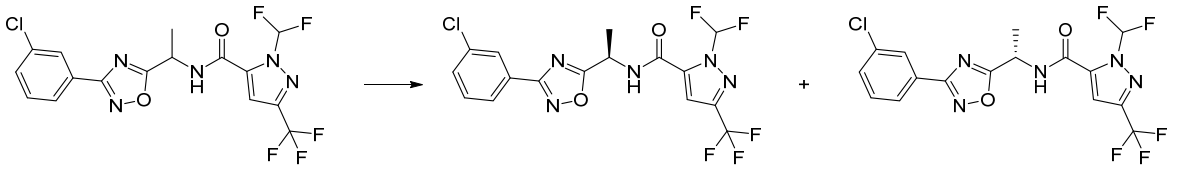

72 80 81

La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK IC-3 (150 mm x 4,6 mm I.D., 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener el 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**, **ABPR**: 1500 psi) mostró dos picos a 2,00 min y 2,57 min. El producto se separó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK IC (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 15 % de B; corrida de 7 min; 6 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,4 min, Rt del pico 2 = 5,5 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como 80 (18,41 mg, 45,0 µmol, 26 % de rendimiento) (Rt = 2,00 min en SFC analítica) como un aceite y enantiómero 2, asignado aleatoriamente como 81 (19,73 mg, 48,2 µmol, 28 % de rendimiento) (Rt = 2,57 min en SFC analítica) como un aceite.

**80: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 5,70 - 5,64 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,31 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ 410,1, encontrada 410,1.

**81: RMN $^1$H**(400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 5,70 - 5,65 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,31 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ 410,1, encontrada 410,1.

**Ejemplo 54. Síntesis de 82 y 83**



73 82 83

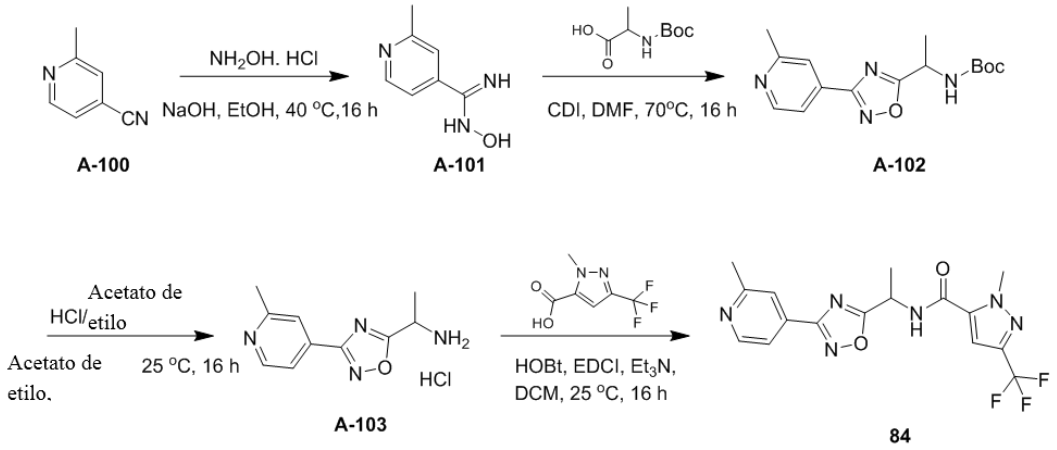
La SFC analítica (Daicel CHIRALCEL OJ-3 (150 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: metanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, mantener el 5 % durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min,

temperatura de la columna: 35 **ºC**) mostró dos picos a 2,16 min y 2,44 min. El producto se separó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = IPA (DEA al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 35 % de B; corrida de 8 min; 5 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,46 min, Rt del pico 2 = 5,3 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como 82 (3,68 mg, 8,4 µmol, 14 % de rendimiento) (Rt = 2,16 min en SFC analítica) como un aceite y enantiómero 2, asignado aleatoriamente como 83 (7,25 mg, 16,6 µmol, 27 % de rendimiento) (Rt = 2,44 min en SFC analítica) como un aceite.

**82: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,31 - 7,99 (m, 2H), 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 5,68 - 5,57 (m, 1H), 1,80 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,39 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{12}ClF_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ 436,05, encontrada 436,0.

**83: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,30 - 7,99 (m, 2H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 5,68 - 5,57 (m, 1H), 1,82 - 1,78 (m, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,37 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{12}ClF_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ 436,05, encontrada 436,1.

**Ejemplo 55. Síntesis de 84**




**A-101:** Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (3,53 g, 50,79 mmol), 2-metilpiridin-4-carbonitrilo (2 g, 16,93 mmol) y NaOH (2,03 g, 50,79 mmol) en etanol (24 ml) se agitó a 40 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1,45 g, 9,59 mmol, 56 % de

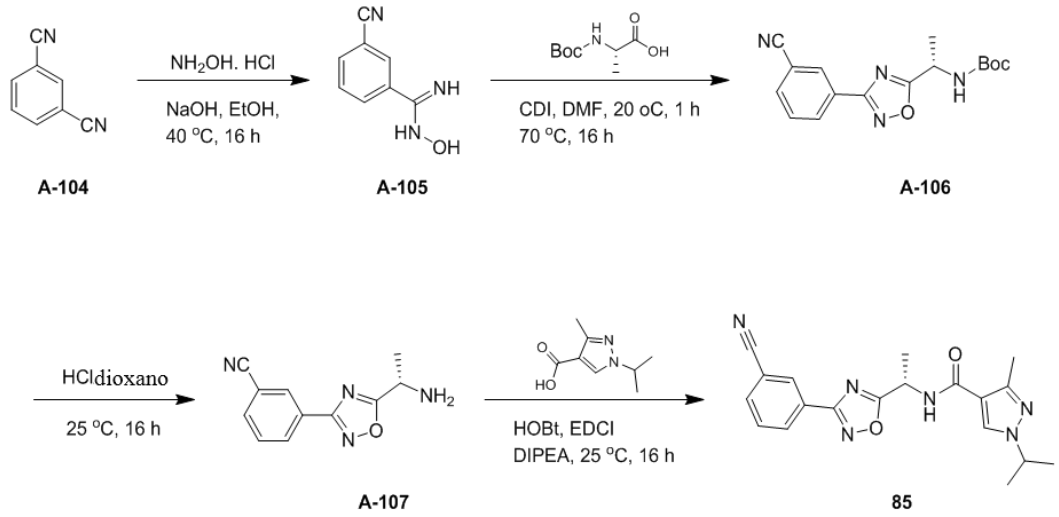
rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,11 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_{10}N_3O$ $[M+H]^+$ 152,1, encontrada 152,0.

**A-102:** Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1,22 g, 6,48 mmol) y CDI (1,16 g, 7,13 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 1 hora y después se añadió N'-hidroxi-2-metil-piridin-4-carboxamidina (980 mg, 6,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con NaCl sat (30 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 % a 50 %) para dar el producto (220 mg, 0,66 mmol, 10 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,70 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{15}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 305,2, encontrada 305,7.

**A-103:** A una mezcla de N-[1-[3-(2-metil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (220 mg, 0,72 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se le añadió acetato de etilo/HCl (15 ml, 60 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo (180 mg, 0,74 mmol) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,12 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{13}N_4O$ $[M+H]^+$ 205,1, encontrada 205,2.

**84:** Una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (77,58 mg, 0,4 mmol), HOBt (120,01 mg, 0,89 mmol), $Et_3N$ (0,31 ml, 2,22 mmol) y EDCI (127,69 mg, 0,67 mmol) en DCM (7 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 1 hora. A continuación, a la mezcla se le añadió clorhidrato de 1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (100 mg, 0,44 mmol) y se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con sat. $NH_4Cl$ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 10 % a 25 % a 50 %) para dar el producto (63,51 mg, 0,17 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) $\delta_H$ = 8,67 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,62 (q, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,79 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 0,90 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{16}F_3N_6O_2$ $[M+H]^+$ 381,1, encontrada 380,9.

**Ejemplo 56. Síntesis de 85**




**A-105:** Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (0,54 g, 7,8 mmol), benceno-1,3-dicarbonitrilo (1 g, 7,8 mmol) y NaOH (0,31 g, 7,8 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1,4 g, 6,06 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,14 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_8H_8N_3O$ $[M+H]^+$ 162,1, encontrada 162,0.

**A-106:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (821,84 mg, 4,34 mmol) y CDI (774,73 mg, 4,78 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 1 hora y después se añadió 3-ciano-N'-hidroxi-benzamidina (700 mg, 4,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 %) para dar el producto (400 mg, 0,77 mmol) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 1,15 min en cromatografía en 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{10}N_4O_3$ $[M+H\text{-}tBu]^+$ 259,1, encontrada 258,9.

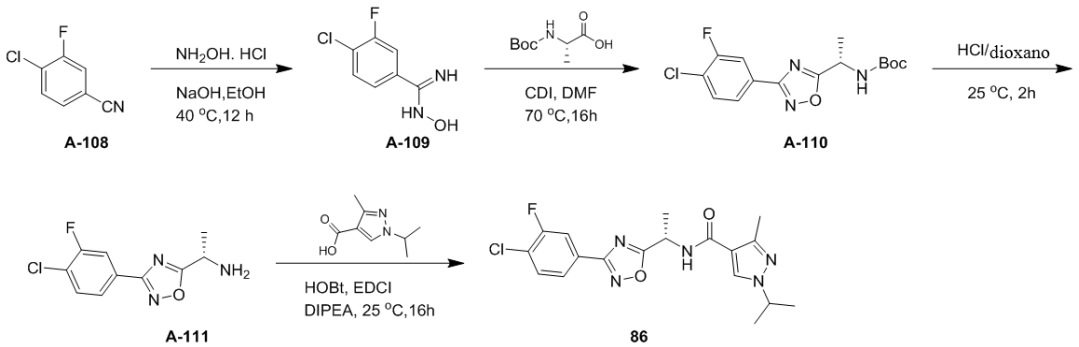
**A-107:** Una mezcla de N-[(1S)-1-[3-(3-cianofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,27 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 ml, 60 mmol) se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se

basificó con $NaHCO_3$(sólido) a pH~8. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (410 mg, 1,60 mmol, 29 % de rendimiento) como un aceite.

**85:** A una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HOBt (160 mg, 1,19 mmol), EDCI (228 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y 3-[5-[(1S)-1-aminoetil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzonitrilo (152,84 mg, 0,71 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La reacción se inactivó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 %) para dar el producto (66 mg, 0,18 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,40 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 6,27 (br d, 1H), 5,70 - 5,57 (m, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 1,54 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,10 min en cromatografía en 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{20}N_6O_2$

$[M+H]^+$ 365,2, encontrada 365,2.

**Ejemplo 57. Síntesis de 86**




**A-109:** Una mezcla de 4-cloro-3-fluoro-benzonitrilo (1 g, 6,43 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,34 g, 19,29 mmol), NaOH (0,77 g, 19,29 mmol) en etanol (24 ml) y agua (8 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró parcialmente a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo (1 g, 2,74 mmol, 43 % de rendimiento)

como un sólido. **LCMS** Rt = 0,33 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_7H_7ClFN_2O$ $[M+H]^+$ 189,02, encontrada 188,7.

**A-110:** A una mezcla de 4-cloro-3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (1 g, 5,3 mmol) y CDI (945,78 mg, 5,83 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora antes de añadir ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1 g, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 80 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NH_4Cl$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto (350 mg, 0,99 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,96 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{15}H_{18}ClFN_3O_3$ $[M+H\text{-}BOC]^+$ 286,09, encontrada 286,1.

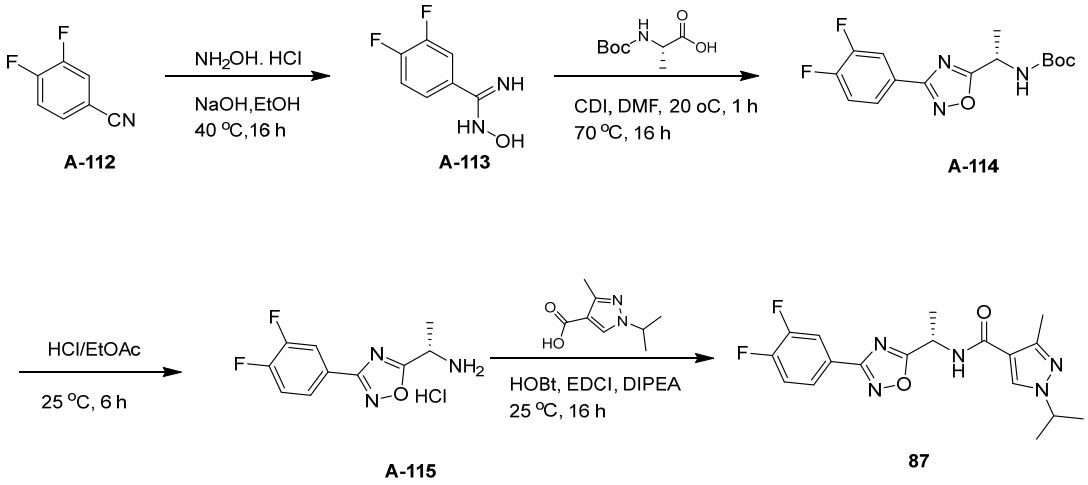
**A-111:** A N-[(1S)-1-[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (350 mg, 1,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 30 **ºC** en atmósfera de $N_2$ durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se vertió en agua helada (20 ml) y la mezcla se basificó con $Na_2CO_3$ (sólido) a pH~9 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2), la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (250 mg, 0,99 mmol, 69 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** Rt = 0,68 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{10}H_{10}ClFN_3O$ $[M+H]^+$ 242,04, encontrada 241,8.

**86:** Una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol), HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (172,41 mg, 0,71 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (30 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 50 %) para dar el producto.

La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-01 (100 mm × 4,6 mm I.D., 5,0 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y

mantener 40 % durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min) mostró dos picos a 4,41 min (12,4 %) y 5,48 min (87,6 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 40 % de B; corrida de 10 min; 5 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,6 min, Rt del pico 2 = 8,2 min) para dar el producto (100,73 mg, 0,26 mmol, 43 % de rendimiento) (Rt = 5,48 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,91 - 7,80 (m, 3H), 7,53 (t, 1H), 6,26 (br d, 1H), 5,74 - 5,53 (m, 1H), 4,52 - 4,38 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,74 (d, 3H), 1,52 (d, 6H). **LCMS** Rt = 1,18 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{18}H_{20}ClFN_5O_2$ $[M+H]^+$ 392,12, encontrada 391,9.

**Ejemplo 58. Síntesis de 87**




**A-113:** A una mezcla de 3,4-difluorobenzonitrilo (2 g, 14,38 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (3 g, 43,13 mmol) en etanol (24 ml) se le añadió NaOH (1,73 g, 43,13 mmol). La mezcla se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se diluyó con $H_2O$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para obtener el producto crudo (3 g, 16,11 mmol) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,13 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_7F_2N_2O$ $[M+H]^+$ 173,0, encontrada 173,1.

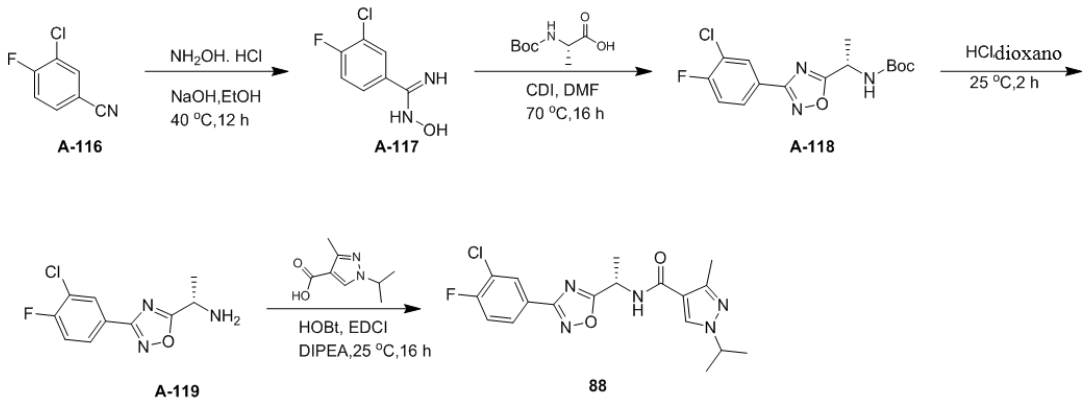
**A-114:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1099,23 mg, 5,81 mmol) y CDI (1036,22 mg, 6,39 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se añadió 3,4-difluoro-N'-hidroxi-benzamidina (1000 mg, 5,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con

salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 %) para dar el producto (700 mg, 2,15 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ =7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 1,63 (d, 3H), 1,47 (s, 9H).

**A-115:** Una mezcla incolora de N-[(1S)-1-[3-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (700 mg, 2,15 mmol) y HCl/EtOAc (10 ml, 4 M) se agitó a 25 ºC durante 6 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo como un sólido, que se usó directamente sin purificación adicional. **LCMS** $R_t$ = 0,61 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{10}F_2N_3O$ $[M+H]^+$ 226,1, encontrada 225,8.

**87:** A una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y clorhidrato de (1S)-1-[3-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (171,13 mg, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl$ saturado (15 ml) y después se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto impuro, el producto impuro se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE: EtOAc = 5:2) dar el producto. El producto se trituró en DCM (1 ml) y n-hexano (5 ml) para dar el producto (160,64 mg, 0,43 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 8,55 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 5,41 - 5,30 (m, 1H), 4,48 - 4,33 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,61 (d, 3H), 1,40 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,13 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{20}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 376,2, encontrada 376,0.

**Ejemplo 59. Síntesis de 88**




A-116 A-117 A-118 A-119 88

**A-117:** Una mezcla de 3-cloro-4-fluoro-benzonitrilo (1 g, 6,43 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,34 g, 19,29 mmol), NaOH (0,77 g, 19,29 mmol) en etanol (24 ml) y agua (8 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró parcialmente a presión reducida para dar el residuo y el residuo se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para obtener el producto crudo (1 g, 3,35 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,29 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_7H_7ClFN_2O$ $[M+H]^+$ 189,0, encontrada 188,8.

**A-118:** Una mezcla de 3-cloro-4-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (1 g, 5,3 mmol) y CDI (945,78 mg, 5,83 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 1 hora antes de añadir ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1 g, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NH_4Cl$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto (350 mg, 1,00 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,96 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{15}H_{18}ClFN_3O_3$ $[M+H\text{-}Boc]^+$ 286,1, encontrada 286,0.

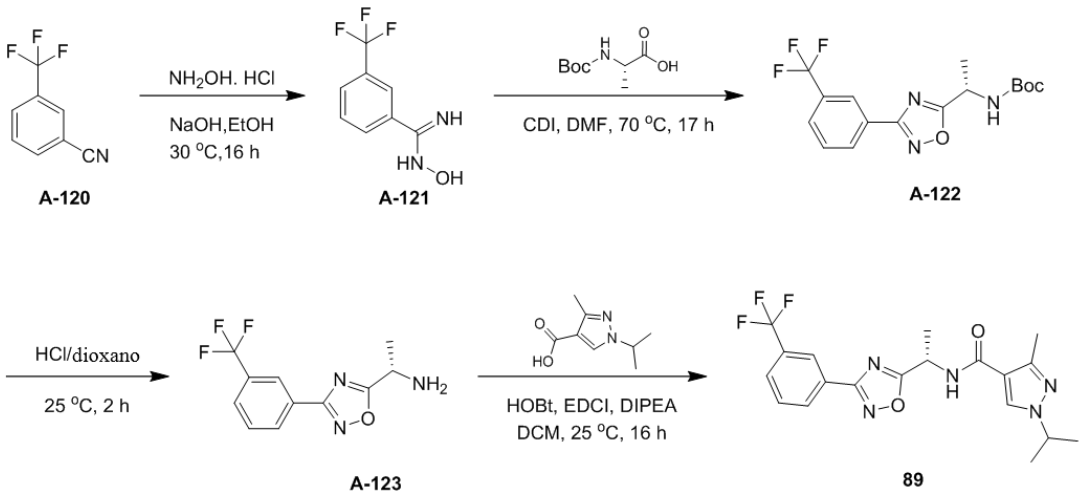
**A-119:** A N-[(1S)-1-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (350 mg, 1,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla se agitó a 30 **ºC** en atmósfera de $N_2$ durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se vertió en agua helada (20 ml) y el pH de la mezcla se basificó con $Na_2CO_3$ (sólido) a pH ~ 9 y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La

fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (250 mg, 0,99 mmol, 69 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** Rt = 0,67 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{10}H_{10}ClFN_3O$ $[M+H]^+$ 242,0, encontrada 241,8.

**88:** Una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol), HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (172,41 mg, 0,71 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (30 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 50 %) para dar el producto.

La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm x 4,6 mm, 5,0 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 % durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min.) mostró dos picos a 4,45 (17,1 %) y 5,55 min (pico principal, 82,9 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 50 % de B; corrida de 8 min; 4 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,4 min, Rt del pico 2 = 6,5 min) para dar el producto (80,08 mg, 0,20 mmol, 34 % de rendimiento) (Rt = 5,55 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) $\delta_H$ = 8,14 (dd, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,02 (br d, 1H), 5,54 - 5,30 (m, 1H), 4,53 - 4,31 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,66 (d, 3H), 1,44 (d, 6H). **LCMS** Rt = 1,18 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{18}H_{20}ClFN_5O_2$ $[M+H]^+$ 392,12, encontrada 391,9.

**Ejemplo 60. Síntesis de 89**




A-120 A-121 A-122 A-123 89

**A-121:** Una mezcla de 3-(trifluorometil)benzonitrilo (2 g, 11,69 mmol), $NH_2OH.HCl$ (2,44 g, 35,06 mmol) y NaOH (1,4 g, 35,06 mmol) en etanol (30 ml) se agitó a 30 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar el EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (2,2 g, 9,36 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,33 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_8H_8F_3N_2O$ $[M+H]^+$ 205,1, encontrada 205,1.

**A-122:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (648,78 mg, 3,43 mmol) y CDI (611,59 mg, 3,77 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 1 hora y después se añadió N'-hidroxi-3-(trifluorometil)benzamidina (700 mg, 3,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (30 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 %) para dar el producto (250 mg, 0,65 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,96 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{11}F_3N_3O_3$ $[M+H-t\text{-}Bu]^+$ 302,1, encontrada 302,1.

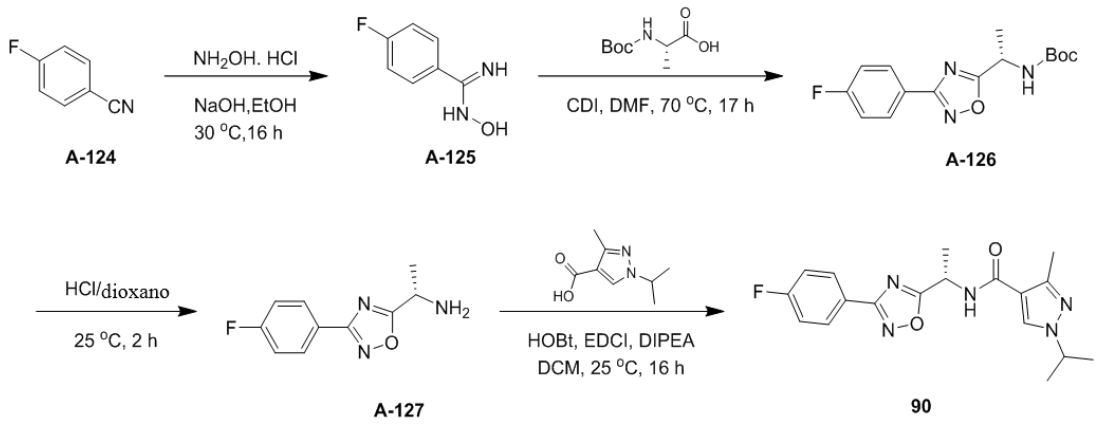
**A-123:** A N-[(1S)-1-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,70 mmol) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (20 ml, 0,70 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 2 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (20 ml) y se basificó con $Na_2CO_3$ (sólido) a pH ~9. La mezcla se

extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (160 mg, 0,57 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,71 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{11}H_{11}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 258,1, encontrada 258,1.

**89:** Una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol), HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (152,93 mg, 0,59 mmol) en $CH_2Cl_2$ (10 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La reacción se inactivó con $H_2O$ (20 ml) y se extrajo con $CH_2Cl_2$ (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 40 %), después se trituró de *n*-hexano/DCM (2:1, 3 ml) para dar el producto. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm x 4,6 mm, 5,0 µµm), fase móvil: A: $CO_2$ B: gradiente de etanol (DEA al 0,05 %): de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 % durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min) mostró dos picos a 3,79 min (38,1 %) y 4,80 min (pico principal, 61,9 %).

El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 35 % de B; corrida de 10 min; 7 inyecciones, Rt del pico 1 = 5 min, Rt del pico 2 = 8 min) para dar el producto (152,93 mg, 0,59 mmol) (Rt = 4,80 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,36 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 6,31 (br d, 1H), 5,66 (quin, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,75 (d, 3H), 1,52 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,18 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{21}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 408,2, encontrada 408,0.

**Ejemplo 61. Síntesis de 90**




A-124 A-125 A-126 A-127 90

**A-125:** Una mezcla de 4-fluorobenzonitrilo (2 g, 16,51 mmol), $NH_2OH.HCl$ (3,44 g, 49,54 mmol) y NaOH (1,98 g, 49,54 mmol) en etanol (30 ml) y se agitó a 30 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH, después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (2,2 g, 11,03 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,15 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_8FN_2O$ $[M+H]^+$ 155,1, encontrada 155,0.

**A-126:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (736,52 mg, 3,89 mmol) y CDI (694,3 mg, 4,28 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se añadió 4-fluoro-N'-hidroxi-benzamidina (600 mg, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 40 %) para dar el producto (257 mg, 0,80 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,90 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{11}H_{11}FN_3O_3$ $[M+H-t\text{-}Bu]^+$ 252,1, encontrada 252,1.

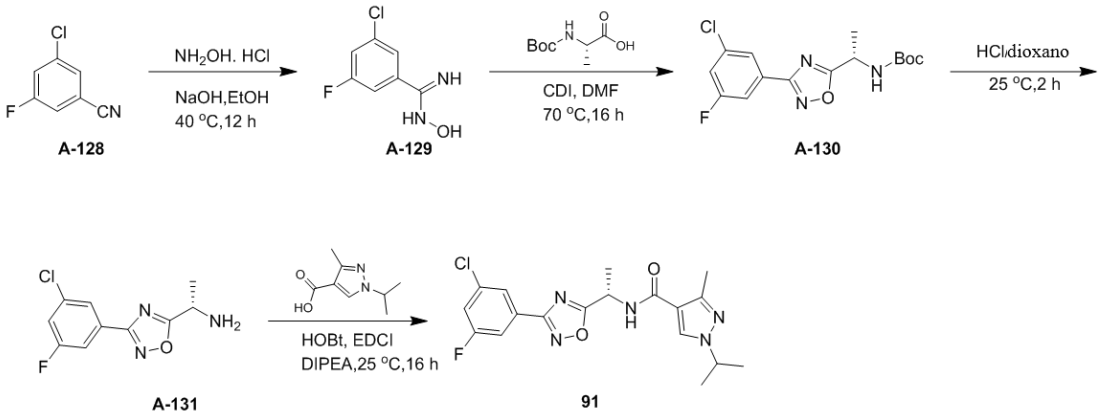
**A-127:** A N-[(1S)-1-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (257 mg, 0,84 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (30 ml, 0,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (30 ml) y se basificó con $Na_2CO_3$ (sólido) a pH ~ 9 y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera

(50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (180 mg, 0,77 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,61 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{11}FN_3O$ $[M+H]^+$ 208,1, encontrada 208,1.

**90:** Una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol), HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (147,83 mg, 0,71 mmol) en $CH_2Cl_2$ (6 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con $CH_2Cl_2$ (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 40 %), después se trituró de *n*-hexano/DCM (2:1, 3 ml) para dar el producto.

SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm x 4,6 mm, 5,0 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: gradiente de etanol (DEA al 0,05 %): de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 % durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min) mostró dos picos a 4,28 min (7,2 %) y 5,36 min (pico principal, 92,8 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 40 % de B; corrida de 10 min; 5 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,4 min, Rt del pico 2 = 8,1 min) para dar el producto (84,82 mg, 0,24 mmol, 40 % de rendimiento) (Rt = 5,36 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,12 - 8,04 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 6,34 (br d, 1H), 5,64 (quin, 1H), 4,44 (spt, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, 3H), 1,51 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,10 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 358,2, encontrada 358,0.

**Ejemplo 62. Síntesis de 91**



**A-129:** Una mezcla de 3-cloro-5-fluoro-benzonitrilo (1 g, 6,43 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,34 g, 19,29 mmol) y NaOH (0,77 g, 19,29 mmol) en etanol (24 ml) y agua (8 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró parcialmente a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1 g, 5,27 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,313 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_7H_7ClFN_2O$ $[M+H]^+$ 189,0, encontrada 188,8.

**A-130:** A una mezcla de 3-cloro-5-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (500 mg, 2,65 mmol) y CDI (472,89 mg, 2,92 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora antes de añadir ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (501,64 mg, 2,65 mmol). La reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $NH_4Cl$ sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto (250 mg, 0,72 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,97 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{15}H_{18}ClFN_3O_3$ $[M+H\text{-}Boc]^+$ 286,1, encontrada 286,0.

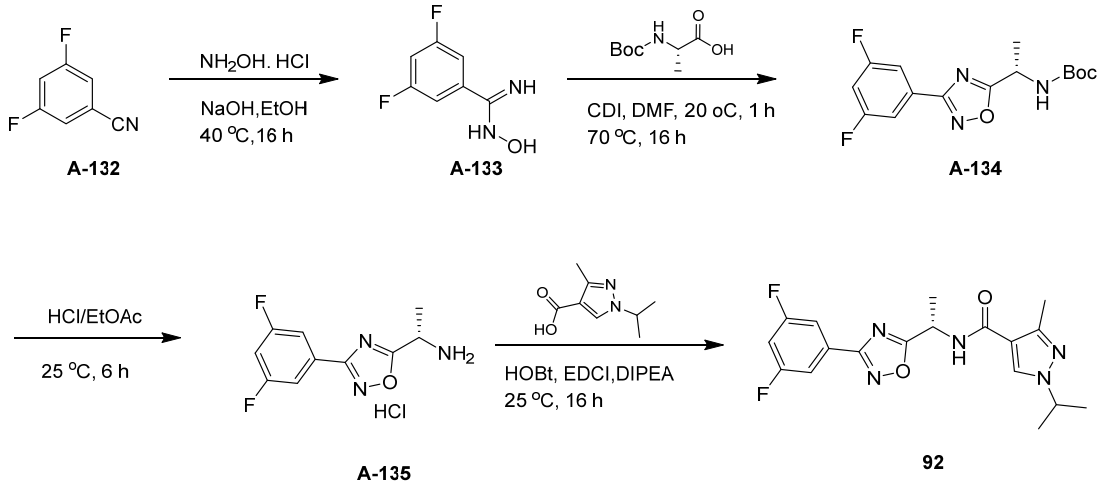
**A-131:** A N-[(1S)-1-[3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,73 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 **ºC** en atmósfera de $N_2$ durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se vertió en agua helada (20 ml) y el pH de la mezcla se basificó con $Na_2CO_3$ (sólido) a pH ~ 9 y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (180 mg, 0,69 mmol, 69 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** Rt = 0,69 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{10}H_{10}ClFN_3O$ $[M+H]^+$ 242,0, encontrada 242,0.

**91:** Una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol), HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (172,41 mg, 0,71 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla resultante

se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 50 %) para dar el producto.

La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm x 4,6 mm I.D., 5,0 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 % durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min) mostró dos picos a 4,23 min (12,8 %) y 5,29 min (pico principal, 87,2 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 50 % de B; corrida de 8 min; 4 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,2 min, Rt del pico 2 = 6,0 min) para dar el producto (63,77 mg, 0,16 mmol, 27 % de rendimiento) (Rt = 5,29 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) $\delta_H$ = 7,96 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (br d, 1H), 7,42 (br d, 1H), 7,04 (br s, 1H), 5,46 - 5,35 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 1,45 (d, 6H). **LCMS** Rt = 1,19 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{18}H_{20}ClFN_5O_2$ $[M+H]^+$ 392,12, encontrada 391,9.

**Ejemplo 63. Síntesis de 92**




**A-133:** Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (1,5 g, 21,57 mmol), 3,5-difluorobenzonitrilo (1 g, 7,19 mmol) y NaOH (0,86 g, 21,57 mmol) en etanol (24 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH, se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1,28 g, 4,19 mmol, 58 % de

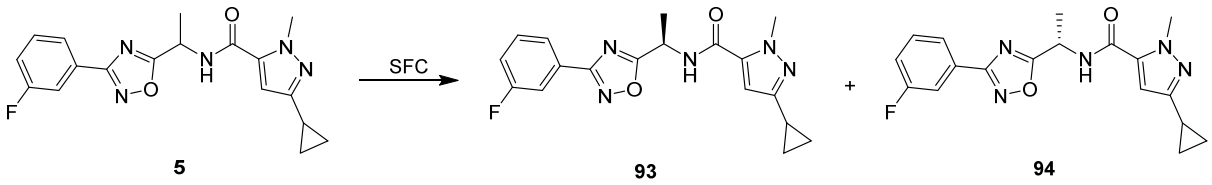
rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,18 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_7F_2N_2O$ $[M+H]^+$ 173,0, encontrada 173,0.

**A-134:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1,41 g, 7,44 mmol) y CDI (1,33 g, 8,18 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 1 hora y después se añadió 3,5-difluoro-N'-hidroxi-benzamidina (1,28 g, 7,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 **ºC** durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El residuo se diluyó con $H_2O$ (20 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con y salmuera (20 ml x 2), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 15 %) para dar el producto (660 mg, 2,03 mmol, 27 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,02 - 6,91 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 1,64 (d, 3H), 1,47 (s, 9H).

**A-135:** Una mezcla de N-[(1S)-1-[3-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (660 mg, 2,03 mmol) y HCl/EtOAc (10 ml, 4 M) se agitó a 25 ºC durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un producto crudo como un sólido. La mezcla se usó directamente sin purificación adicional. **LCMS** $R_t$ = 0,63 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{10}F_2N_3O$ $[M+H]^+$ 226,1, encontrada 226,1.

**92:** A una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y clorhidrato de (1S)-1-[3-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (186,69 mg, 0,71 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NH_4Cl$ saturado (15 ml) y después se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó parcialmente mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 5:2) para dar el producto impuro. El producto impuro se trituró en DCM (1 ml) y n-hexano (5 ml) para dar el producto (120,53 mg, 0,32 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,84 (s, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,70 - 5,57 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,74 (d, 3H), 1,52 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,15 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{20}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 376,2, encontrada 375,9.

**Ejemplo 64. Síntesis de 93 y 94**



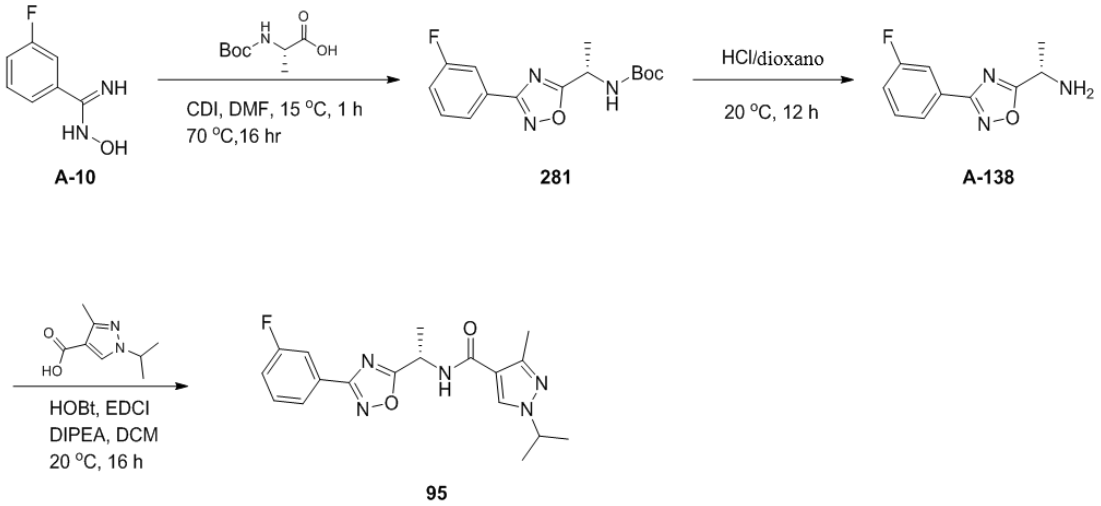

5 93 94

La SFC analítica (Daicel CHIRALCEL OJ-3 (100 x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %). gradiente: del 5 % al 40 % de B en 4 min y mantener el 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,8 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**, **ABPR**: 1500 psi) mostró dos picos a 2,29 min y 2,50 min. El producto se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 15 % de B; corrida de 13 min; 6 inyecciones, Rt del pico 1 = 8,7 min, Rt del pico 2 = 11,2 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **93** (4,23 mg, 12 µmol, 22 % de rendimiento) (Rt = 2,29 min en SFC analítica) como un sólido y enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **94** (5,91 mg, 17 µmol, 30 % de rendimiento) (Rt = 2,50 min en SFC analítica) como un sólido.

**93: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,88 (d, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 6,53 (br d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,59 (quin, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,75 (d, 3H), 0,99 - 0,91 (m, 2H), 0,78 - 0,71 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,16 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 356,1, encontrada 355,9.

**94: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,88 (d, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 1H), 6,55 (br d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,59 (quin, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,75 (d, 3H), 0,99 - 0,91 (m, 2H), 0,78 - 0,71 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,22 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 356,1, encontrada 356,1.

**Ejemplo 65. Síntesis de 281 y 95**



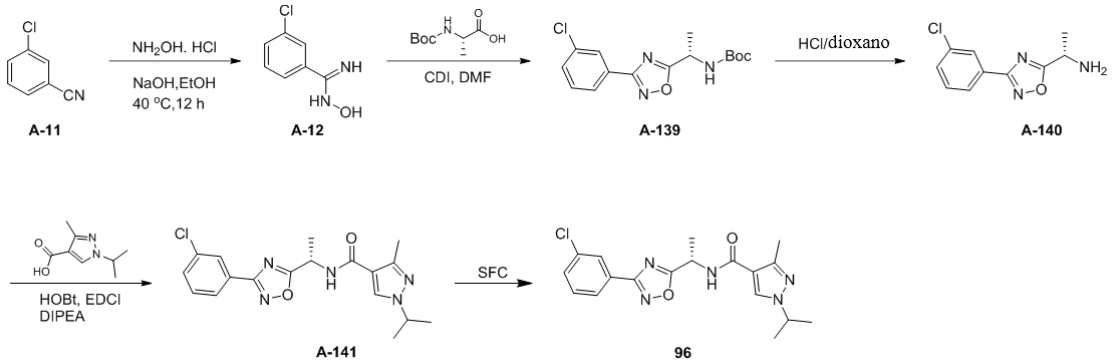

**281:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (0,74 g, 3,89 mmol) y CDI (0,69 g, 4,28 mmol) en DMF (18 ml) se agitó a 15 **ºC** durante 1 hora y después se añadió 3-fluoro-N'-hidroxi-benzamidina (0,6 g, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 **ºC** por 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $H_2O$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 15 % a 40 %) para dar el producto (420 mg, 1,37 mmol, 35 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,91 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{11}H_{11}FN_3O_3$ $[M+H\text{-}t\text{-}Bu]^+$ 252,07, encontrada 252,1.

**A-138:** A N-[(1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (420 mg, 1,37 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 **ºC** durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se basificó con $NaHCO_3$ (sólido) a un pH~8. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (270 mg, 1,30 mmol, 95 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,41 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{11}FN_3O$ $[M+H]^+$ 208,08, encontrada 207,9.

**95:** A una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (147,83 mg, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 **ºC** durante

16 horas. La reacción se inactivó con $H_2O$ (30 ml) y salmuera (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 15 % a 40 %) para dar el producto (150 mg) como un sólido. El análisis por SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 × 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 % durante 3 min, después 5 % de B en 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**) mostró 2 picos a 4,27 min (8,1 %) y 5,32 min (pico principal, 91,9 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = etanol (0,1 % $NH_4OH$); 38 **ºC**; 60 ml/min; 50 % de B; corrida de 8 min; 8 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,1 min, Rt del pico 2 = 6 min) para dar el producto (105,13 mg, 294,2 µmol, 70 % de rendimiento) (Rt = 5,32 min en análisis por SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,88 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,43 - 6,21 (m, 1H), 5,76 - 5,55 (m, 1H), 4,50 - 4,87 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, 3H), 1,52 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,16 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{18}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 358,16, encontrada 358,1.

**Ejemplo 66. Síntesis de 96**




**A-12:** Una mezcla de 3-clorobenzonitrilo (2 g, 14,54 mmol), $NH_2OH.HCl$ (3,03 g, 43,61 mmol) y NaOH (1,74 g, 43,61 mmol) en etanol (18 ml) y agua (6 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo como un sólido. **LCMS** $R_t$

= 0,2 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_8ClN_2O$ $[M+H]^+$ 171,0, encontrada 171,0.

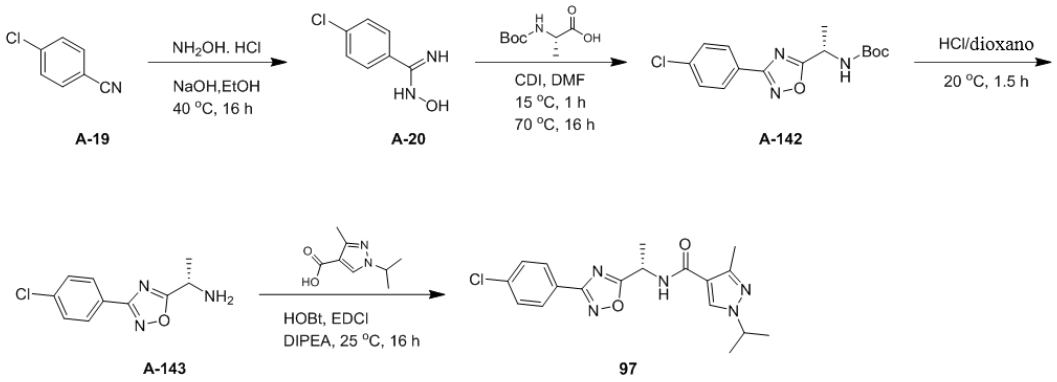
**A-139:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (0,43 g, 2,26 mmol) y CDI (0,4 g, 2,48 mmol) en DMF (18 ml) se agitó a 15 **ºC** durante 1 hora y después se añadió 3-cloro-N'-hidroxi-benzamidina (0,6 g, 2,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ sat. (30 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 % a 50 %) para dar el producto (370 mg, 1,14 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,09 (t, 1H), 7,97 (td, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 5,18 (br s, 2H), 1,66 - 1,62 (m, 3H), 1,47 (s, 9H). **LCMS** $R_t$ = 0,94 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{11}H_{11}ClN_3O_3$ $[M+H-t\text{-}Bu]^+$ 268,04, encontrada 268,0.

**A-140:** A N-[(1S)-1-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (370 mg, 1,14 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 **ºC** durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se basificó con $NaHCO_3$ (sólido) a pH~8. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (250 mg, 1,07 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,67 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{11}ClN_3O$ $[M+H]^+$ 224,05, encontrada 224,0.

**A-141:** A una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (159,58 mg, 0,71 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La reacción se inactivó con $NH_4Cl$ (30 ml) y salmuera (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 15 % a 40 %) para dar el producto (150 mg) como un sólido.

**96:** La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm × 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 % durante 3 min, después 5 % de B en 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**) mostró 2 picos a 4,74 min (6,9 %) y 5,89 min (93,1 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = etanol ($NH_4OH$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 50 % de B; corrida de 9 min; 6 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,8 min, Rt del pico 2 = 7 min) para dar el producto (84,2 mg, 225,2 µmol, 56 % de rendimiento) (Rt = 5,89 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,08 (t, 1H), 7,97 (td, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 6,37 - 6,23 (m, 1H), 5,71 - 5,59 (m, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, 3H), 1,52 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,22 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{18}H_{21}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 374,1, encontrada 374,1.

**Ejemplo 67. Síntesis de 97**




**A-20:** Una mezcla de 4-clorobenzonitrilo (2 g, 14,54 mmol), $NH_2OH.HCl$ (3,03 g, 43,61 mmol) y NaOH (1,74 g, 43,61 mmol) en etanol (18 ml) y agua (6 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (2,1 g, 11,81 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,18 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_7H_8ClN_2O$ $[M+H]^+$ 171,02, encontrada 171,0.

**A-142:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (0,67 g, 3,52 mmol) y CDI (0,63 g, 3,87 mmol) en DMF (18 ml) se agitó a 15 **ºC** durante 1 hora y después se añadió 4-cloro-N'-hidroxi-benzamidina (0,6 g, 3,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta

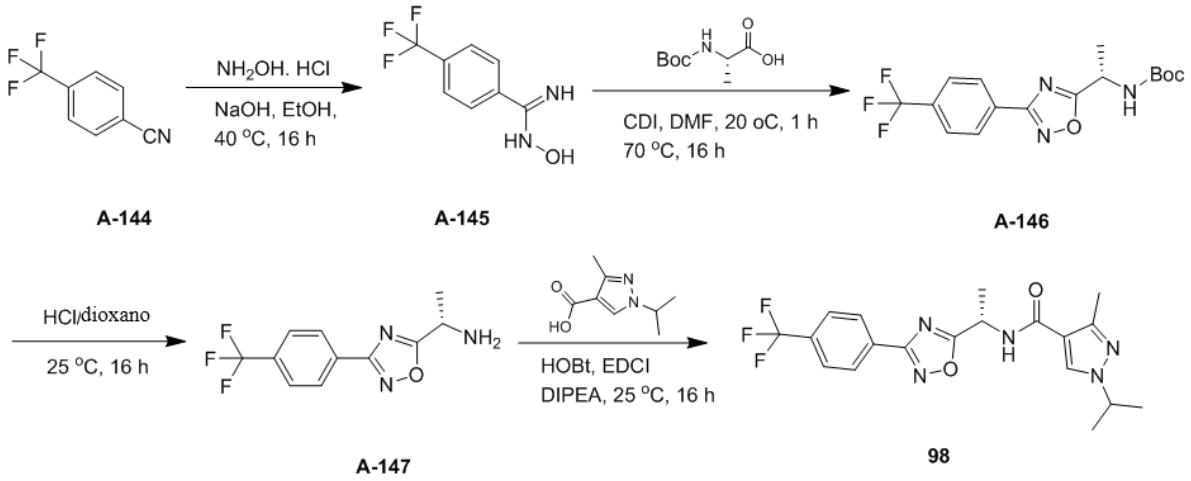
temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ sat. (30 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 15 % a 40 %) para dar el producto (580 mg, 1,79 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,05 - 8,03 (m, 1H), 8,02 - 8,01 (m, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 1H), 5,17 (br s, 2H), 1,65 - 1,62 (m, 3H), 1,47 (s, 9H).

**A-143:** A N-[(1S)-1-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (580 mg, 1,79 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 **ºC** durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se basificó con $NaHCO_3$ (sólido) a pH~8. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (320 mg, 1,42 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,85 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{11}ClN_3O$ $[M+H]^+$ 224,05, encontrada 223,9.

**97:** A una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (159,58 mg, 0,71 mmol) y se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con sat. $NH_4Cl$ (30 ml) y salmuera (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 15 % a 40 %) para dar el producto (100 mg, 267,5 µmol, 45 % de rendimiento) como un sólido. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (150 mm × 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 % durante 3 min, después 5 % de B en 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**) mostró 2 picos a 4,70 min (10,2 %) y 5,82 min (89,8 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = etanol ($NH_4OH$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 50 % de B; corrida de 9 min; 6 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,8 min, Rt del pico 2 = 7 min) para dar el producto (91,16 mg, 243,8 µmol, 61 % de rendimiento) (Rt

= 5,82 en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 6,39 - 6,23 (m, 1H), 5,72 - 5,53 (m, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,73 (d, 3H), 1,52 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,16 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{18}H_{21}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 374,1, encontrada 374,**0**.

**Ejemplo 68. Síntesis de 98**




A-144 A-145 A-146 A-147 98

**A-145:** Una mezcla de 4-(trifluorometil)benzonitrilo (1 g, 5,84 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,22 g, 17,53 mmol) y NaOH (0,7 g, 17,53 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1,46 g, 6,96 mmol) como un sólido.**LCMS** $R_t$ = 0,41 min en cromatografía en 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_8H_8F_3N_2O$ $[M+H]^+$ 205,1, encontrada 205,0.

**A-146:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (463,41 mg, 2,45 mmol) y CDI (436,85 mg, 2,69 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se añadió N'-hidroxi-4-(trifluorometil)benzamidina (500 mg, 2,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua (60 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 %) para dar el producto (550 mg, 1,54

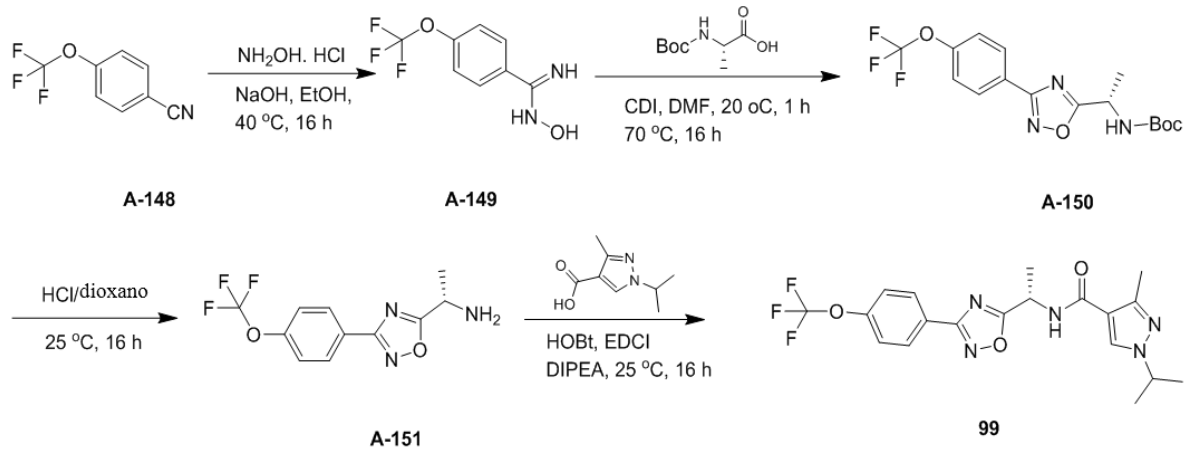
mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 1,34 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{10}F_3N_3O_3$ $[M+H\text{-}tBu]^+$ 302,1, encontrada 301,9.

**A-147:** A N-[(1S)-1-[3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (550 mg, 1,54 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se basificó con $NaHCO_3$(sólido) a pH~8. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (440 mg, 1,71 mmol) como un aceite.

**98:** A una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (183,51 mg, 0,71 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La reacción se inactivó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EA en PE = 0/1 a 1/5) para dar el producto. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm × 4,6 mm, 5,0 µm), fase móvil: A: CO2 B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 %, durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min) mostró dos picos a 3,78 min (6,7 %) y 4,74 min (pico principal, 93,3 %).

A continuación, el producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 40 % de B; Corrida de 7,80 min; 4 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,00 min, Rt del pico 2 = 5,80 min) para dar el producto (58,15 mg, 0,14 mmol) (Rt = 4,74 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,21 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 6,30 (br d, 1H), 5,66 (quin, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,75 (d, 3H), 1,52 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,24 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{21}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 408,2, encontrada 408,**1**.

**Ejemplo 69. Síntesis de 99**




**A-149:** Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (1,11 g, 16,03 mmol), 4-(trifluorometoxi)benzonitrilo (1 g, 5,34 mmol) y NaOH (0,64 g, 16,03 mmol) en etanol (24 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1,48 g, 6,24 mmol) como un sólido.**LCMS** $R_t$ = 0,59 min en cromatografía en 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_8H_8F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 221,0, encontrada 221,0.

**A-150:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (429,73 mg, 2,27 mmol) y CDI (405,1 mg, 2,5 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 1 hora y después se le añadió N'-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzamidina (500 mg, 2,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 50 %) para dar el producto (610 mg, 1,63 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido.**LCMS** $R_t$ = 1,38 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{10}F_3N_3O_4$ $[M+H\text{-}tBu]^+$ 318,1, encontrada 318,0.

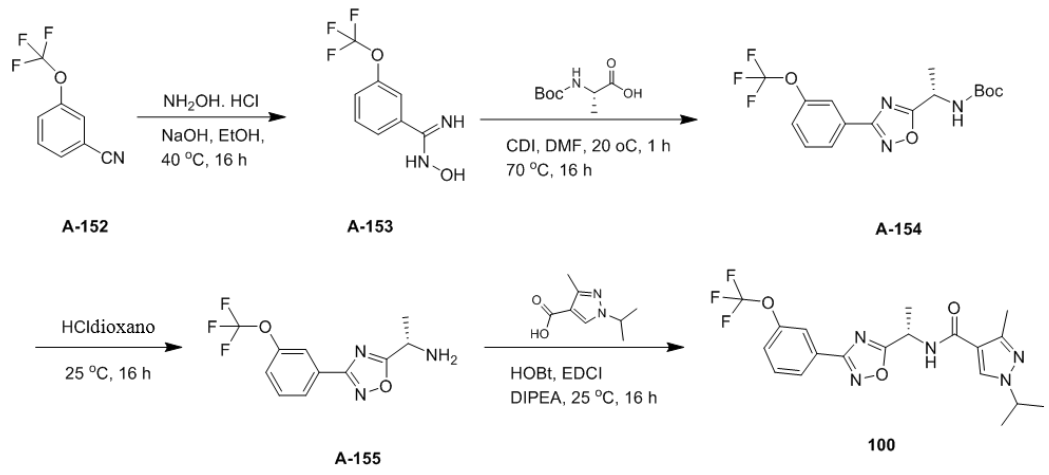
**A-151:** A N-[(1S)-1-[3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (610 mg, 1,63 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se basificó con $NaHCO_3$(s) a pH~8. La

mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (510 mg, 1,87 mmol) como un aceite.

**99:** A una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (194,93 mg, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La reacción se inactivó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 20 % en PE) para dar el producto. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-01 (100 × 4,6 mm, 5,0 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 %, durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min) mostró dos picos a 3,75 min (18,7 %) y 4,71 min (pico principal, 81,3 %).

El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 45 % de B; Corrida de 7,50 min; 4 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,00 min, Rt del pico 2 = 5,50 min) para dar el producto (53,39 mg, 0,13 mmol, 21 % de rendimiento) (Rt = 4,71 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) 400 MHz δ = 8,20 - 8,07 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,32 (br d, 1H), 5,70 - 5,57 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, 3H), 1,52 (d, 6H).**LCMS** $R_t$ = 1,26 min en cromatografía en 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{20}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ 424,2, encontrada 424,1.

**Ejemplo 70. Síntesis de 100**



**A-153:** Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (1,11 g, 16,03 mmol), 3-(trifluorometoxi)benzonitrilo (1 g, 5,34 mmol) y NaOH (0,64 g, 16,03 mmol) en etanol (24 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1,2 g, 3,07 mmol, 57 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,59 min en cromatografía en 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_8H_8F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 221,0, encontrada 221,0.

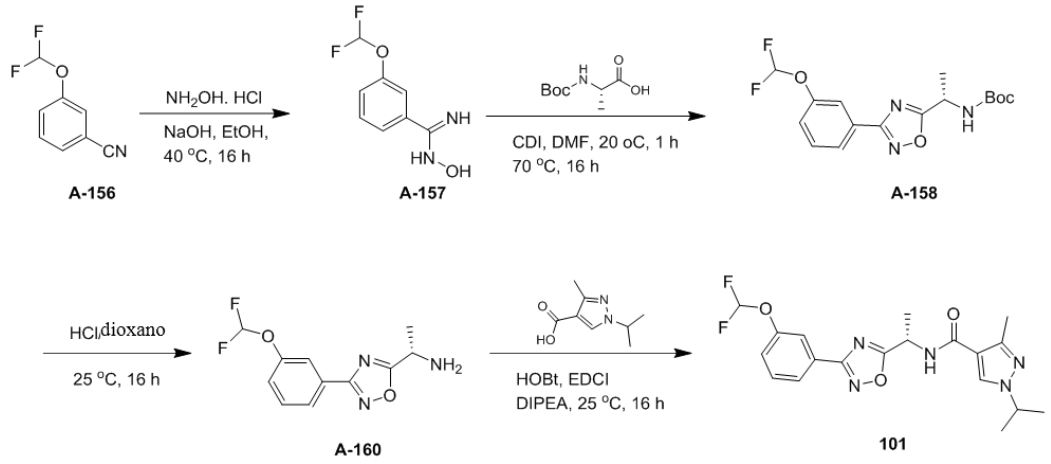
**A-154:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (429,73 mg, 2,27 mmol) y CDI (405,1 mg, 2,5 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora y después se le añadió N'-hidroxi-3-(trifluorometoxi)benzamidina (500 mg, 2,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 %) para dar el producto (640 mg, 1,71 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 1,38 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{10}F_3N_3O_4$ $[M+H\text{-}tBu]^+$ 318,1, encontrada 317,9.

**A-155:** A N-[(1S)-1-[3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (640 mg, 1,71 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se basificó con $NaHCO_3$ (sólido) a pH~8. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (500 mg, 1,83 mmol) como un aceite.

**100:** A una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (194,93 mg, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La reacción se inactivó con $H_2O$ (10 ml) y después

se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 %) para dar el producto. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm x 4,6 mm, 5,0 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 %, durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min) mostró dos picos a 3,71 min (12,9 %) y 4,67 min (87,1 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 50 % de B; corrida de 7,50 min; 4 inyecciones, Rt del pico 1 = 3,71 min, Rt del pico 2 = 4,67 min) para dar el producto (64,7 mg, 0,16 mmol, 25 % de rendimiento) (Rt = 4,67 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,12 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,33 (br d, 1H), 5,65 (quin, 1H), 4,55 - 4,33 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,74 (d, 3H), 1,52 (d, 6H).**LCMS** $R_t$ = 1,26 min en cromatografía en 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{21}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ 424,2, encontrada 424,1.

**Ejemplo 71. Síntesis de 101**




**A-157:** Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (0,49 g, 7,1 mmol), 3-(difluorometoxi)benzonitrilo (0,4 g, 2,37 mmol) y NaOH (0,28 g, 7,1 mmol) en etanol (24 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar la mayor parte del EtOH y después se diluyó con $H_2O$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo (0,52 g, 2,43 mmol) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,23 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_8H_9F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 203,1, encontrada 203,1.

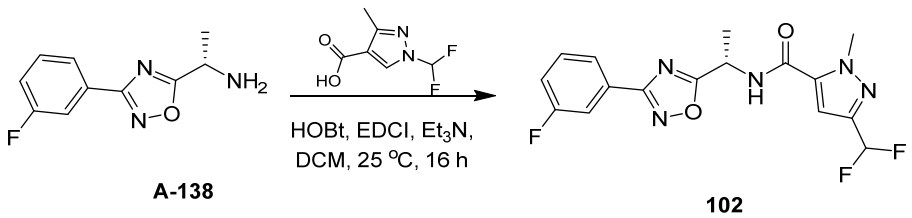
**A-158:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (486,69 mg, 2,57 mmol) y CDI (458,79 mg, 2,83 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 1 hora y después se le añadió 3-(difluorometoxi)-N'-hidroxi-benzamidina (520 mg, 2,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 %) para dar el producto (440 mg, 1,23 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 1,38 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{12}F_2N_3O_4$ $[M+H\text{-}tBu]^+$ 300,1, encontrada 299,9.

**A-160:** A N-[(1S)-1-[3-[3-(difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (440 mg, 1,24 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 ml, 60 mmol) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se basificó con $NaHCO_3$ (sólido) a pH~8. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (220 mg, 0,86 mmol) como un aceite.

**101:** A una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-[3-(difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (182,09 mg, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La reacción se inactivó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 %) para dar el producto. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm × 4,6 mm, 5,0 µm); fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 %, durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min) mostró dos picos a 4,29 min (13,4 %) y 5,43 min (pico principal, 86,6 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 50 % de B; corrida de 8,00 min; 5 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,00 min, Rt del pico 2 = 6,00 min) para dar el producto (51,8 mg, 0,13 mmol, 21 % de rendimiento) (Rt = 5,43

min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,96 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,08 - 6,61 (m, 2H), 5,42 (quin, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 1,45 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,13 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{22}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ 406,2, encontrada 406,0.

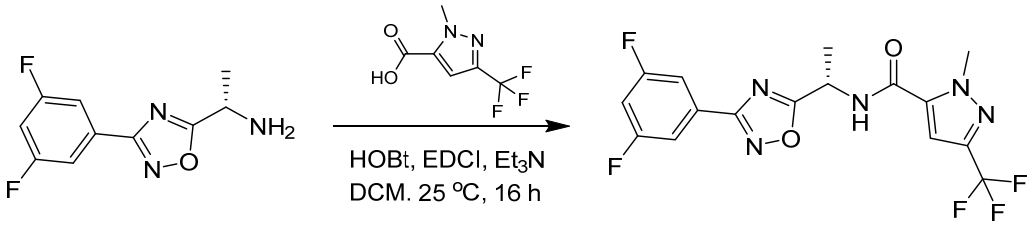
**Ejemplo 72. Síntesis de 102**




A-138 102

Una mezcla de ácido 1-(difluorometil)-3-metil-pirazol-4-carboxílico (91,8 mg, 0,52 mmol), HOBt (156,52 mg, 1,16 mmol), $Et_3N$ (0,4 ml, 2,9 mmol) y EDCI (166,53 mg, 0,87 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 1 hora y después se le añadió (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (120 mg, 0,58 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La reacción se inactivó con $NH_4Cl$ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 10 % a 25 % a 50 %) para dar el producto. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm × 4,6 mm, 3 µm); fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener el 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**) mostró dos picos a 2,93 min (9,1 %) y 3,38 min (pico principal, 90,9 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 25 % de B; corrida de 9 min; 4 inyecciones, Rt del pico 1 = 6 min, Rt del pico 2 = 7,5 min) para dar el producto (68,18 mg, 0,18 mmol, 32 % de rendimiento) (Rt = 3,38 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,88 (d, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,86 - 6,55 (m, 2H), 5,65 - 5,50 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 1,77 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,24 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{15}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 366,1, encontrada 366,1.

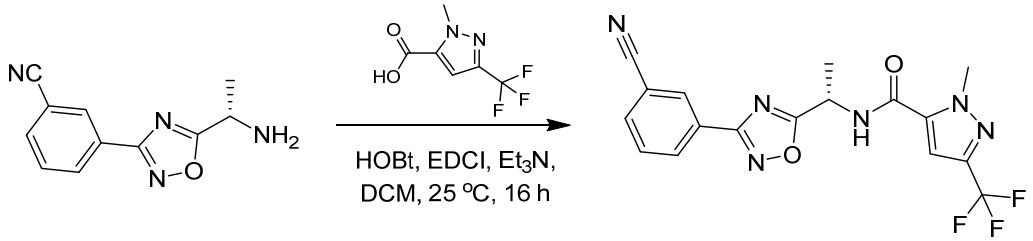
**Ejemplo 73. Síntesis de 103**




**A-135** **103**

Una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (77,58 mg, 0,4 mmol), HOBt (120,01 mg, 0,89 mmol), $Et_3N$ (0,31 ml, 2,22 mmol) y EDCI (127,69 mg, 0,67 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 1 hora y a la mezcla se le añadió (1S)-1-[3-(3,5-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 0,44 mmol) con agitación adicional a los 25 **ºC** durante 16 horas para dar una solución. La reacción se inactivó con $NH_4Cl$ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 10 % a 25 % a 50 %) para dar el producto. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm × 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener el 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**) mostró dos picos a 2,37 min (18,1 %) y 2,66 min (pico principal, 81,9 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk -O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 20 % de B; corrida de 8 min; 5 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,5 min, Rt del pico 2 = 6,5 min) para dar el producto (41,14 mg, 0,1 mmol, 23 % de rendimiento) (Rt = 2,66 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,04 - 6,95 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,61 (q, 1H), 4,24 (s, 3H), 1,78 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,31 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{13}F_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ 402,1, encontrada 402,0.

**Ejemplo 74. Síntesis de 104**



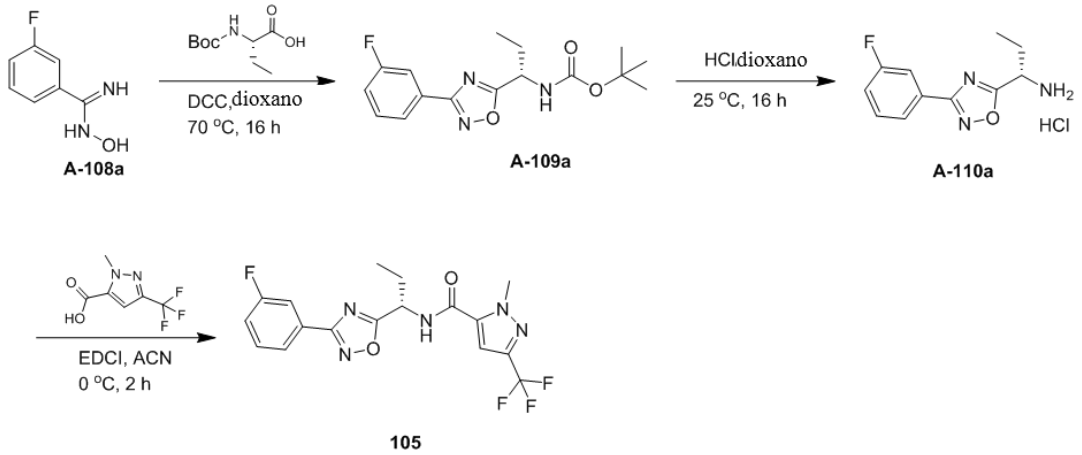

**A-107** **104**

Una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (97,86 mg, 0,5 mmol), HOBt (151,39 mg, 1,12 mmol), $Et_3N$ (0,39 ml, 2,8 mmol) y EDCI (161,08 mg,

0,84 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 1 hora y después a la mezcla se le añadió 3-[5-[(1S)-1-aminoetil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzonitrilo (120 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La reacción se inactivó con $NH_4Cl$ (20 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 10 % a 25 % a 50 %) para dar el producto. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm × 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener el 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**) mostró dos picos a 3,38 min (5,6 %) y 3,76 min (pico principal, 94,4 %). Nota: la reacción de condensación puede conducir a cierta racemización. El análogo tiene el riesgo de racemización en condiciones básicas.

El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 **ºC**; 60 ml/min; 30 % de B; corrida de 8 min; 5 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,2 min, Rt del pico 2 = 6,5 min) para dar el producto (50,78 mg, 0,13 mmol, 23 % de rendimiento) (Rt = 3,76 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,39 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,62 (quin, 1H), 4,24 (s, 3H), 1,79 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,23 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{14}F_3N_6O_2$ $[M+H]^+$ 391,1, encontrada 391,3.

**Ejemplo 75. Síntesis de 105**




**A-109a:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (263,71 mg, 1,3 mmol), DCC (534,58 mg, 2,6 mmol), 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (200 mg, 1,3 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar

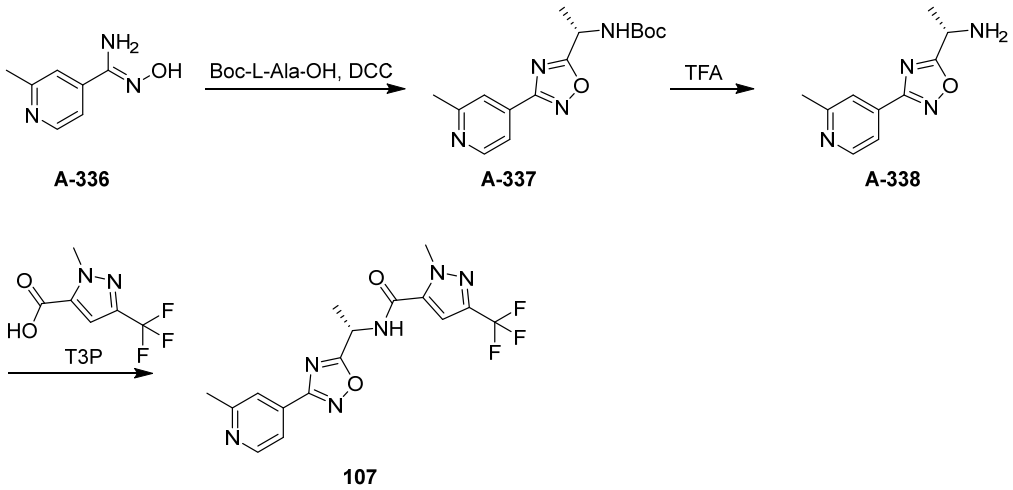
hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ sat. (30 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 %) para dar el producto (290 mg, 0,89 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,94 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{13}FN_3O_3$ $[MH\text{-}tBu+H]^+$ 266,09, encontrada 266,1.

**A-110a:** A (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]carbamato de terc-butilo (290 mg, 0,9000 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo deseado como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,68 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{11}H_{13}FN_3O$ $[M+H]^+$ 222,10, encontrada 222,1.

**105:** A una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (105,46 mg, 0,54 mmol), EDCI (104,15 mg, 0,54 mmol) en MeCN (4 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-1-amina (140 mg, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 **ºC** durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 20 %) para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 3:1) para dar el producto (25,53 mg, 64,3 µmol, 12 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,66 (br d, 1H), 5,56 - 5,38 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,08 (t, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,35 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{17}H_{16}F_4N_5O_2$ $[M+H]^+$ 398,12, encontrada 398,1.

**Ejemplo 76. Síntesis de 106 y 107**

**Síntesis de 107**




Síntesis de N-[(1S)-1-[3-(2-metil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (A-337)

A una solución agitada de compuesto A-336 (300 mg, 1,98 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (375 mg, 1,98 mmol) y DCC (449 mg, 2,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 20 %/PE para producir el compuesto A-337 (390 mg, 1,27 mmol, 64 % de rendimiento). **LCMS**: 305,1 (M+H), Rt 1,66 min (Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min)

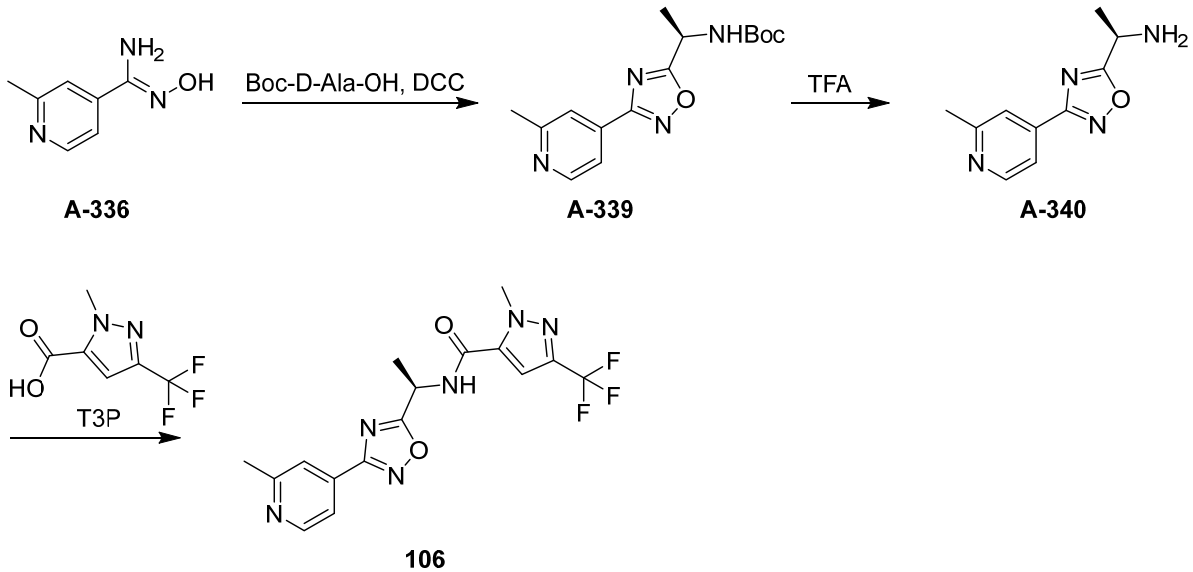
Síntesis de (1S)-1-[3-(2-metil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (A-338)

A una solución agitada del compuesto A-337 (390 mg, 1,27 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió TFA (1,47 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto A-338 (230 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de 2-metil-N-[(1S)-1-[3-(2-metil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (107)

A una solución agitada de compuesto A-338 (230 mg, 1,13 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (218 mg, 1,13 mmol) seguido de T3P (2,01 ml, 3,38 mmol) y $Et_3N$ (0,47 ml, 3,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 107 (140 mg, 0,36 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 8,86; Columna: Atlantis C18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. HPLC: Rt 3,1 min, 99,4 % Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 381,2 (M+H), Rt 1,82 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. Método quiral: Rt 1,87 min, columna SFC: (R,R)-Whelk-01 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm); fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8,61 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,54 (q, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,77 (d, 3H).

b) Síntesis de 106




Síntesis de N-[(1R)-1-[3-(2-metil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (A-339)

A una solución agitada de compuesto A-336 (400 mg, 2,65 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) a temperatura ambientese le añadió Boc-D-alanina (600 mg, 3,18 mmol) y DCC (817 mg, 3,97 mmol)y la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 24 %/PE para producir el compuesto A-339 (600 mg, 1,9 mmol, 73 % de rendimiento). **LCMS**: 305,2 (M+H), Rt 1,65 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

Síntesis de (1R)-1-[3-(2-metil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (A-340)

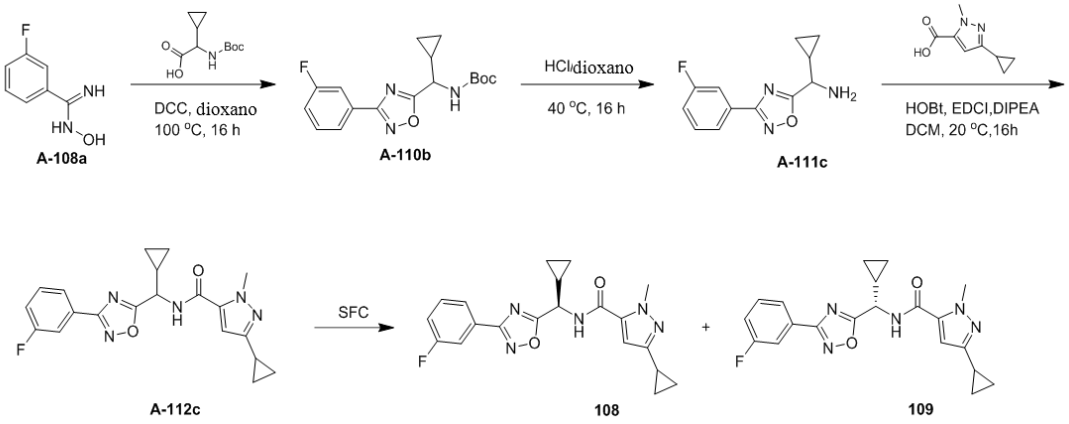
A una solución agitada del compuesto A-339 (600 mg, 1,97 mmol)en DCM (7,0 ml)se le añadió TFA (1,51 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto A-340 (280 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de 2-metil-N-[(1R)-1-[3-(2-metil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (106)

A una solución agitada de compuesto A-340 (280 mg, 1,37 mmol)en THF (10,0 ml)se le añadió ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (266 mg, 1,37 mmol)seguido de T3P (2,44 ml, 4,11 mmol) y $Et_3N$ (0,57 ml, 4,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 106 (272 mg, 0,70 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 11,1; Columna: X-Bridge C8 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. HPLC: Rt 3,09 min, 99,2 % Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 µm); Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo:

2,0 ml/min; **LCMS**: 381,1 (M+H), Rt 1,79 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm, 3,5 µm); Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. Método quiral: Rt 2,14 min, columna SFC: Regis (R,R)-Whelk-O1 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm); fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 9,47 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74-7,73 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,50-5,46 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,68 (d, 3H).

**Ejemplo 77. Síntesis de 108 y 109**




**A-110b:** Una mezcla de 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (500 mg, 3,24 mmol), ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropil-acético (698,23 mg, 3,24 mmol) y DCC (1336,45 mg, 6,49 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 100 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 %) para dar el producto (800 mg, 2,39 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,94 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{13}FN_3O$ [M+H- *t*Bu] 278,1, encontrada 278,1.

**A-111c:** A N-[ciclopropil-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]carbamato de terc-butilo (800 mg, 2,4 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (8 ml, 32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc (20 ml) y $H_2O$ (20 ml). La fase de EtOAc se desechó y el pH de la fase acuosa se basificó con NaOH (sólido) hasta pH = 9 y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro para dar el producto crudo (500

mg, 1,90 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,64 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{13}FN_3O$ [M+H] 234,1, encontrada 233,8.

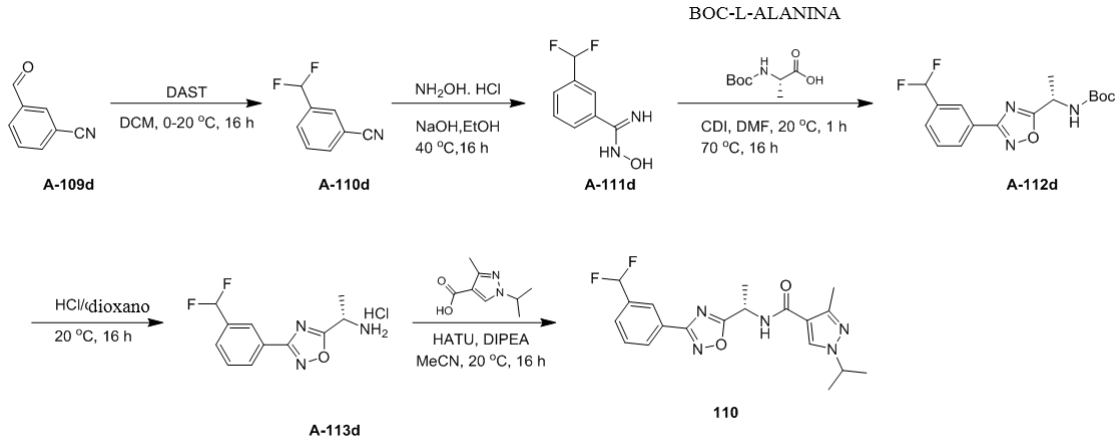
**A-112c:** Una mezcla de ácido 1-ciclopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (150 mg, 0,90 mmol), EDCI (346,07 mg, 1,81 mmol), DIPEA (0,47 ml, 2,71 mmol), HOBt (243,95 mg, 1,81 mmol) y ciclopropil-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metanamina (210,53 mg, 0,90 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a 20 **ºC** durante 16 horas. El residuo se diluyó con $NH_4Cl$ (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 5 % a 60 %) para dar el producto (400 mg, 0,95 mmol) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,88 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 382,2, encontrada 382,0.

**108 y 109:** El producto se analizó mediante SFC (Diacel CHIRALPAK AD-3 (50 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 2 min y mantener el 40 % durante 1,2 min, después 5 % de B durante 0,8 mim, régimen de flujo: 4 ml/min, temperatura de la columna: 35 **ºC**) para mostrar dos picos a 0,98 min y 1,31 min. El producto se separó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 35 ºC; 30 ml/min; 30 % de B; corrida de 10 min; 9 inyecciones, Rt del pico 1 = 7,5 min, Rt del pico 2 = 8,44 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **108** (104,77 mg, 0,3 mmol, 26 % de rendimiento) (Rt = 0,98 min en SFC analítica) como un aceite, y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **109** (103,84 mg, 0,3 mmol, 25 % de rendimiento) (Rt = 1,30 min en SFC analítica) como un aceite.

**108: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$)$\delta_H$ = 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,96 - 4,86 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 1H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,82 - 0,58 (m, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,26 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 382,2, encontrada 382,1.

**109: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$)$\delta_H$ = 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 0,99 - 0,91 (m, 2H), 0,79 - 0,58 (m, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,25 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 382,2, encontrada 382,1

**Ejemplo 78. Síntesis de 110**




**A-110d:** Se añadió gota a gota DAST (8 ml, 60,05 mmol) a una solución de 3-formilbenzonitrilo (3 g, 22,88 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 **ºC** durante 16 horas para dar una solución. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a $NaHCO_3$ saturado acuoso (200 ml) y después se extrajo con DCM (100 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM en PE = 0 % a 2%) para dar el producto (2,4 g, 15,67 mmol, 68 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,84 - 7,73 (m, 3H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 6,85 - 6,51 (m, 1H).

**A-111d:** Una mezcla de 3-fluorobenzonitrilo (2,4 g, 19,82 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (4,13 g, 59,45 mmol) y NaOH (2,38 g, 59,45 mmol) en etanol (45 ml) y agua (15 ml) se agitó a 40 **ºC** durante 16 horas para dar una mezcla. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y después se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,79 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 6,83 - 6,50 (m, 1H), 4,95 (s, 2H).

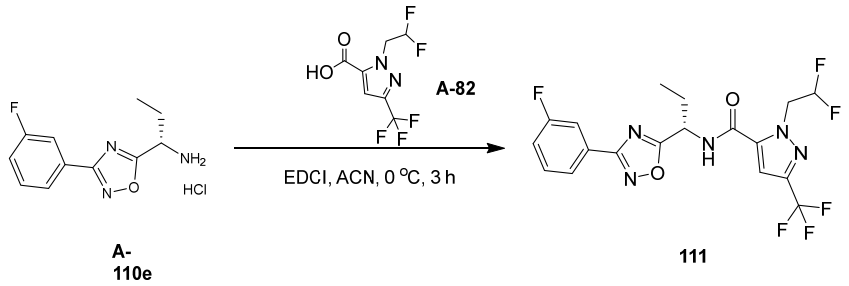
**A-112d:** Una mezcla de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (3,05 g, 16,12 mmol) y CDI (2,87 g, 17,73 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 25 **ºC** durante 1 hora. A la mezcla se le añadió 3-(difluorometil)-N-hidroxi-benzamidina (3 g, 16,1 ± 2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 **ºC** durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre

$Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 20 %) para dar el producto (1,8 g, 5,30 mmol, 33 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,26 - 8,18 (m, 2H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 6,87 - 6,56 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 1,68 - 1,63 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

**A-113d:** A N-[(1S)-1-[3-[3-(difluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (1,8 g, 5,3 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml, 5,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto crudo (1,4 g) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,39 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{11}H_{12}F_2N_3O$ $[M\text{-}NH2]^+$ 240,1, encontrada 239,9.

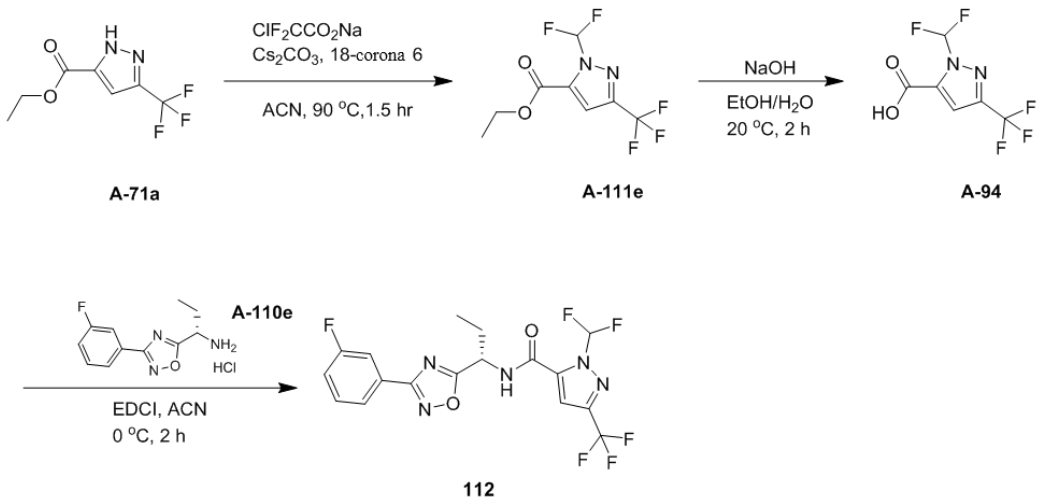
**110:** Una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (152,52 mg, 0,91 mmol), HATU (689,62 mg, 1,81 mmol), DIPEA (0,38 ml, 2,72 mmol) y después clorhidrato de (1S)-1-[3-[3-(difluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (250 mg, 0,91 mmol) en MeCN (15 ml) se agitóa 25 **ºC** durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (20 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm x 4,6 mm, 5,0 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min, después 5 % de B, durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 40 **ºC**, **ABPR**: 100 bar) mostró dos picos a 4,36 min (8,8 %) y 5,50 min (91,2 %). El producto impuro se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = $NH_3.H_2O$-EtOH al 0,1 %; 38 **ºC**; 50 ml/min; 45 % de B; corrida de 8 min; 10 inyecciones, Rt del pico 2 = 7,2 min) para dar el producto (93,5 mg, 240,1 µmol, 26 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) 400 MHz $\delta_H$ = 8,58 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 2H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 5,43 - 5,33 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,63 (d, 3H), 1,41 (d, 6H). **LCMS** $R_t$ = 1,18 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{22}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 390,2, encontrada 390,1.

**Ejemplo 79. Síntesis de 111**




A una mezcla de ácido 2-(2,2-difluoroetil)-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (210 mg, 0,86 mmol), EDCI (164,91 mg, 0,86 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-1-amina (221,67 mg, 0,86 mmol) y la mezcla se agitó a 0 **ºC** durante 3 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó parcialmente mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 5:1) para dar el producto impuro. El producto impuro se trituró en *n*-hexano/DCM (10:1, 10 ml) para dar el producto (98,1 mg, 0,22 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) 400 MHz $\delta_H$ = 9,54 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (dt, 1H), 6,40 (tt, 1H), 5,35 - 5,25 (m, 1H), 5,09 (dt, 2H), 2,19 - 1,98 (m, 2H), 1,02 (t, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,28 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{16}F_6N_5O_2$ $[M+H]^+$ 448,1, encontrada 448,1.

**Ejemplo 80. Síntesis de 112**



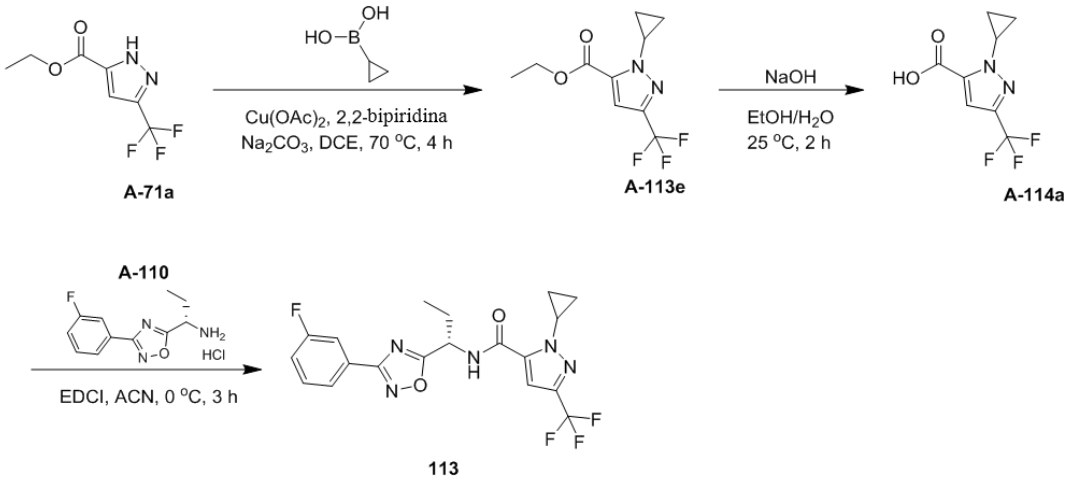

**A-111e:** A una solución de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (1000 mg, 4,8 mmol) en MeCN (20 ml) se le añadió $Cs_2CO_3$ (3130,59 mg, 9,61 mmol), 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (1464,98 mg, 9,61 mmol) y 18-corona-6 (253,98 mg, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 1,5 horas. Después de enfriar

hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $H_2O$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 15 %) para dar el producto (140 mg, 437,4 µmol, 10 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,29 - 7,89 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,44 (q, H), 1,43 (t, 3H). **LCMS** $R_t$ = 4,45 min en cromatografía de 7,0 min, 0-60AB, MS ESI calc. para $C_8H_8F_5N_2O_2$ $[M+H]^+$ 259,04, encontrada 258,9.

**A-94:** A una solución de 2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxilato de etilo (140 mg, 0,54 mmol) en etanol (4 ml) se le añadió una solución de NaOH (65,08 mg, 1,63 mmol) en agua (4 ml). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (15 ml) y se diluyó con $H_2O$ (15 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (100 mg) como un aceite. **$^1$H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,39 (t, 1H), 7,45 (s, 1H).

**112:** A una mezcla de ácido 2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,43 mmol), EDCI (104,15 mg, 0,54 mmol) en MeCN (4 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-1-amina (167,99 mg, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 20 %) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 3:1) para dar el producto (4,5 mg, 10 µmol, 2 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,13 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 1H), 5,63 - 5,41 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,09 (t, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,35 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{17}H_{14}F_6N_5O_2$ $[M+H]^+$ 434,10, encontrada 433,9.

**Ejemplo 81. Síntesis de 113**



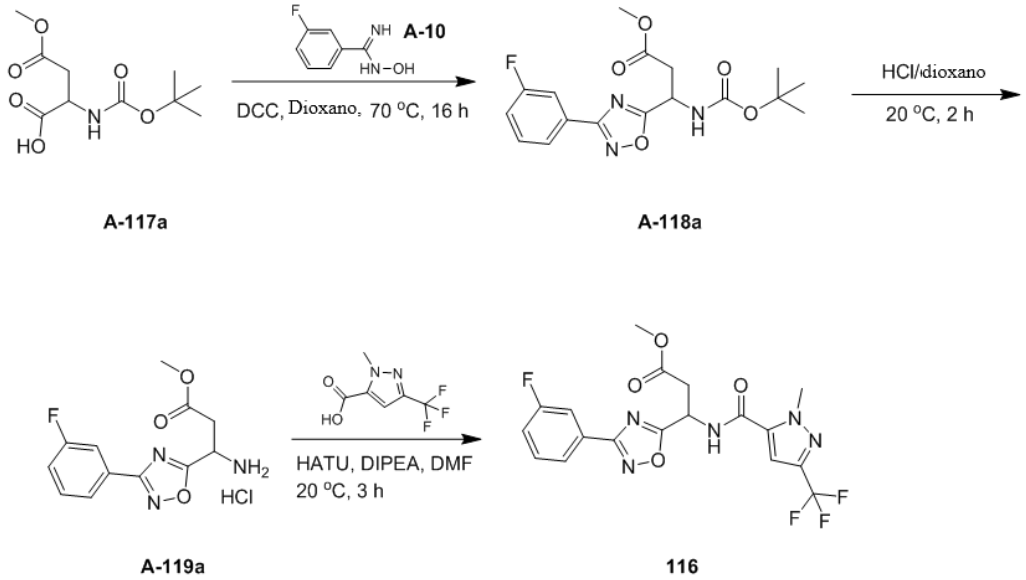

**A-113e:** A una solución de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (600 mg, 2,88 mmol), ácido ciclopropilborónico (495,24 mg, 5,77 mmol) y $Na_2CO_3$ (611,07 mg, 5,77 mmol) en DCE (7 ml) se le añadió una solución de $Cu(OAc)_2$ (523,58 mg, 2,88 mmol) y 2,2-bipiridina (540,29 mg, 3,46 mmol) en DCE (14 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 5 % a 50 %) para dar el producto (180 mg, 0,73 mmol, 25 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,07 (s, 1H), 4,40 (q, 3H), 1,41 (t, 3H), 1,36 - 1,30 (m, 2H), 1,14 - 1,07 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 0,94 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{12}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 249,1, encontrada 249,1.

**A-114a:** A una solución de 2-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxilato de etilo (180 mg, 0,73 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió una solución de NaOH (87,03 mg, 2,18 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con $H_2O$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó con la adición de HCl 1 N a pH ~ 2 y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (140 mg) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,81 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_8H_8F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 221,0, encontrada 221,1.

**113:** A una mezcla de ácido 2-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (140 mg, 0,64 mmol), EDCI (121,91 mg, 0,64 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió

clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-1-amina (163,87 mg, 0,64 mmol), la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó parcialmente mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 5:1) para dar el producto impuro. El producto impuro se trituró en *N*-hexano:DCM (10:1, 6 ml) para dar el producto (34 mg, 80,3 µmol, 13 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,43 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,48 (dt, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,34 - 5,26 (m, 1H), 4,45 - 4,34(m, 1H), 2,19 - 1,98 (m, 2H), 1,16 - 0,97 (m, 7H). **LCMS** $R_t$ = 1,40 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{18}F_4N_5O_2$ $[M+H]^+$ 424,1, encontrada 424,1.

**Ejemplo 82. Síntesis de 116**




A-117a A-118a A-119a 116

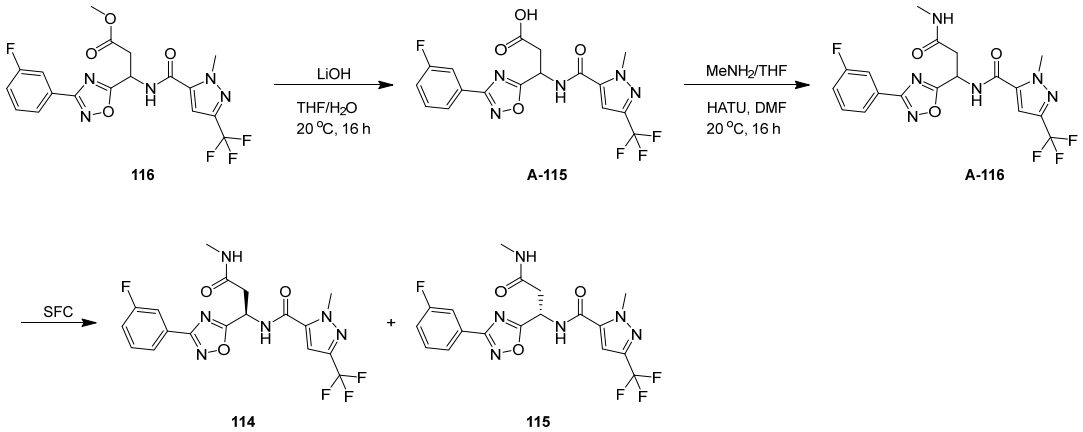
**A-118a:** Una mezcla de ácido 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (5 g, 32,44 mmol), ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metoxi-4-oxobutanoico (8,02 g, 32,44 mmol) y DCC (13,36 g, 64,88 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se agitó a 70 ºC durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida y después se añadieron EtOAc (250 ml) y agua (150 ml) al residuo y la mezcla se filtró. Después de que se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 20 %) para dar el producto (9 g, 24,63 mmol, 75 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,86 (d,

1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,45 - 5,36 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

**A-119a:** A 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoato de metilo (9 g, 24,63 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (50 ml, 24,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 horas para dar una solución. La solución se concentró a presión reducida para dar el producto crudo (7,4 g) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,65 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{13}FN_3O_3$ $[M+H]^+$ 332,2, encontrada 266,1.

**116:** Una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (4,76 g, 24,53 mmol), HATU (13,99 g, 36,79 mmol), DIPEA (6,82 ml, 49,06 mmol) y clorhidrato de 3-amino-3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoato de metilo (7,4 g, 24,53 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 20 ºC durante 3 horas para dar una solución. A la mezcla se le añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 30 %) para dar el producto (7,7 g, 17,44 mmol) como un sólido. El producto crudo (300 mg) se trituró en DCM (10 ml) y n-hexano (10 ml) a 65 ºC para dar el producto (238,05 mg, 534,6 µmol, 78 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,87 (d, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,86 - 5,81 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,40 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,26 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{16}F_4N_5O_4$ $[M+H]^+$ 442,1, encontrada 442,1.

**Ejemplo 83. Síntesis de 114 y 115**




**A-115:** Una mezcla de 3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonil]amino]propanoato de metilo (3 g, 6,8 mmol) y

$LiOH.H_2O$ (570,44 mg, 13,59 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 horas. A la mezcla se le añadió HCl 1 N (50 ml) para ajustar el pH = 2 y después se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 12,59 (br s, 1H), 9,51 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H).

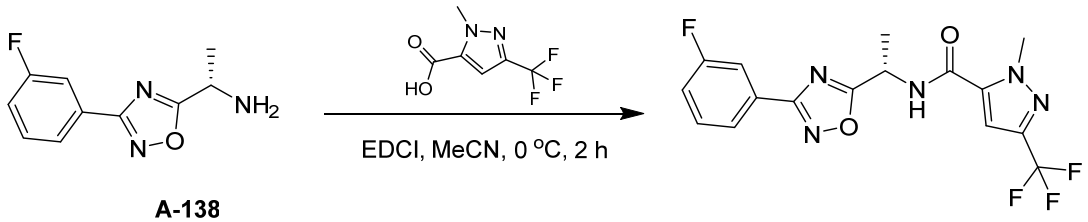
**A-116:** A una solución de ácido 3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonil]amino]propanoico (500 mg, 1,17 mmol) y HATU (667,37 mg, 1,76 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió $MeNH_2$/THF (2 M, 0,59 ml, 1,17 mmol) y DIPEA (0,49 ml, 3,51 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La reacción se inactivó con $H_2O$ (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 % a 60 %) para dar el producto (200 mg, 425,7 µmol, 36 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,85 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{17}F_4N_6O_3$ $[M+H]^+$ 441,12, encontrada 441,2.

**114 y 115:** La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK AD-3 (150 mm x 4,6 mm I.D., 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: metanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC, **ABPR**: 1500 psi) mostró dos picos a 3,45 min y 4,34 min. El producto se separó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH (DEA al 0,1 %); 38 ºC; 50 ml/min; 30 % de B; corrida de 8 min; 11 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,1 min, Rt del pico 2 = 5,3 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **114** (50,1 mg, 113,8 µmol, 25 % de rendimiento) (Rt = 3,45 min en SFC analítica) como un sólido, y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **115** (51,5 mg, 117 µmol, 25 % de rendimiento) (Rt = 4,34 min en SFC analítica) como un sólido.

**114: RMN $^1$H** (400 MHz $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,46 (br d, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,87 - 5,77 (m, 1H), 5,71 (br d, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,19 (dd, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,83 (d, 3H). **LCMS** Rt = 1,15 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{17}F_4N_6O_3$ $[M+H]^+$ 441,1, encontrada 441,1.

**115: RMN $^1$H** (400 MHz $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,46 (br d, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,87 - 5,77 (m, 1H), 5,71 (br d, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,19 (dd, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,83 (d, 3H). **LCMS** Rt = 1,16 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{17}F_4N_6O_3$ $[M+H]^+$ 441,1, encontrada 441,1.

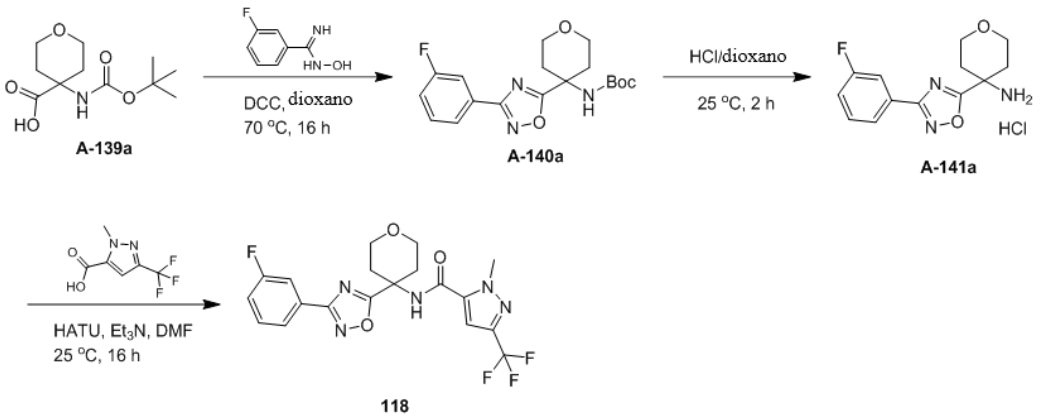
**Ejemplo 84. Síntesis de 117**




A una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (159,32 mg, 0,82 mmol), EDCI (157,34 mg, 0,82 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (200 mg, 0,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 3:1) después cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 40 %) para dar el producto impuro.

La SFC analítica (Daicel CHIRALCEL OJ-3 (150 mm x 4,6 mm I.D., 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, mantener el 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 °C) mostró dos picos a 2,25 min (96,2 %) y 2,70 min (3,8 %). El producto impuro se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 °C; 60 ml/min; 15 % de B; corrida de 8 min; 6 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,2 min, Rt del pico 2 = 6,5 min) para dar el producto (59,08 mg, 0,15 mmol, 67 % de rendimiento) (Rt = 2,25 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,46 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 5,46 (quin, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,67 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,21 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{14}F_4N_5O_2$ $[M+H]^+$ 384,1, encontrada 383,9.

**Ejemplo 85. Síntesis de 118**



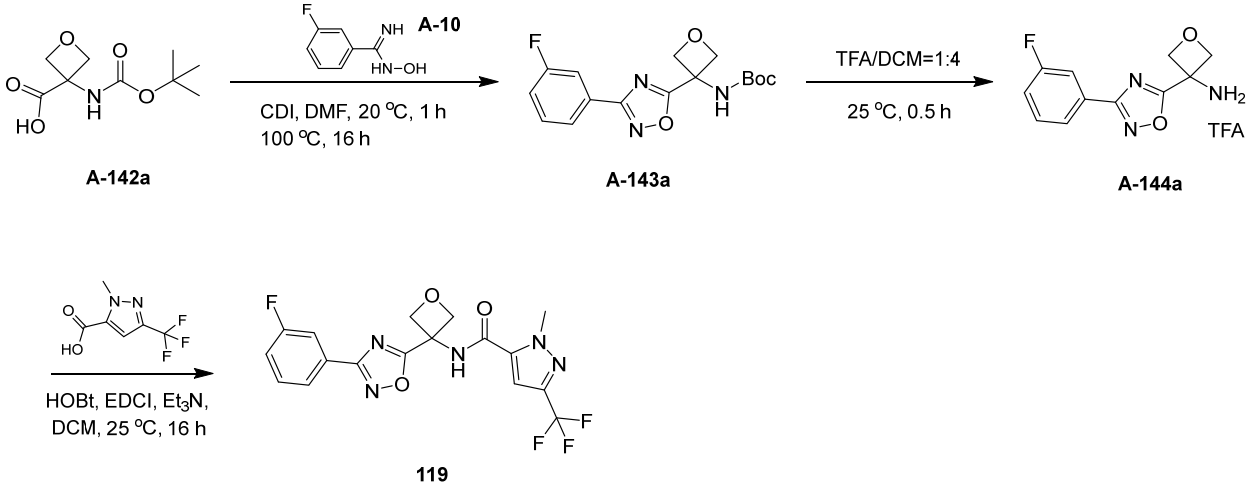

**A-140a:** Una mezcla de 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (251,38 mg, 1,63 mmol) y DCC (671,91 mg, 3,26 mmol), ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)tetrahidropiran-4-carboxílico (400 mg, 1,63 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se diluyó con EtOAc (10 ml). A la capa orgánica combinada se le añadió $NH_4Cl$ saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 %) para dar el producto (400 mg, 1,09 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,9 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{23}FN_3O_4$ $[M+H-56]^+$364,16, encontrada 308,1.

**A-141a:** A N-[4-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]tetrahidropiran-4-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,54 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto crudo (130 mg, 0,49 mmol) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,65 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{13}H_{15}FN_3O_2$ $[M+H]^+$264,1, encontrada 264,1.

**118:** A una solución de clorhidrato de 4-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]tetrahidropiran-4-amina (130 mg, 0,49 mmol), ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (105,43 mg, 0,54 mmol) y HATU (375,51 mg, 0,99 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TEA (0,21 ml, 1,48 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante purificación mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_3.H_2O$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 50-80 % de B durante 9 min) para dar el

producto (159,97 mg, 0,36 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,89 (d, 1H), 7,80 (td, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,22 (dt, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,01 - 3,81 (m, 4H), 2,72 - 2,53 (m, 2H), 2,43 - 2,25 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,3 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{18}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$440,1, encontrada 440,2.

**Ejemplo 86. Síntesis de 119**



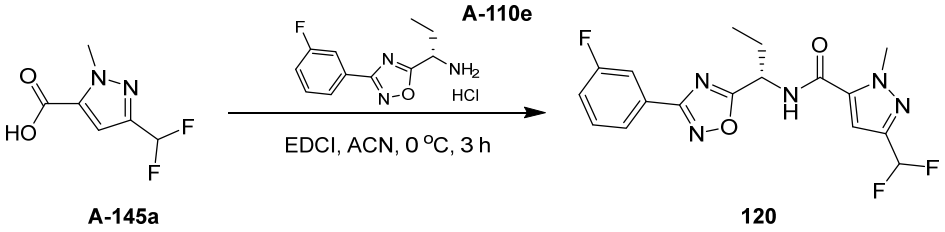

A-142a A-143a A-144a 119

**A-143a:** Se añadió CDI (298,59 mg, 1,84 mmol) a una solución agitada de ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)oxetano-3-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) en DMF (10 ml). Después de 40 min, se añadió 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (283,84 mg, 1,84 mmol) en una porción y la solución resultante se agitó durante 30 min antes de calentarla a 100 °C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con $H_2O$ (40 ml) y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 5 %) para dar el producto (180 mg, 0,54 mmol, 58 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,88 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95 % AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{19}FN_3O_4$ $[M+H\text{-}tBu]^+$ 280,1, encontrada 279,7.

**A-144a:** A la solución de N-[3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-il]carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,36 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, 6,83 mmol) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto crudo (150 mg, 0,40 mmol) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,87 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80 % de AB, MS ESI calc. para $C_{13}H_{12}F_4N_3O_4$ $[M+H]^+$ 236,1, encontrada 235,9.

**119:** Una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,52 mmol), HOBt (139,23 mg, 1,03 mmol), EDCI (197,52 mg, 1,03 mmol), $Et_3N$ (0,29 ml, 2,06 mmol), 3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]oxetan-3-amina ácido 2,2,2-trifluoroacético (150 mg, 0,43 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y después se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 45-75 % de B durante 9 min) para dar el producto (62,95 mg, 0,15 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10,25 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 5,17 (d, 2H), 5,00 (d, 2H), 4,09 (s, 3H). **LCMS:** $R_t$ = 1,22 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{14}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 421,1, encontrada 411,6.

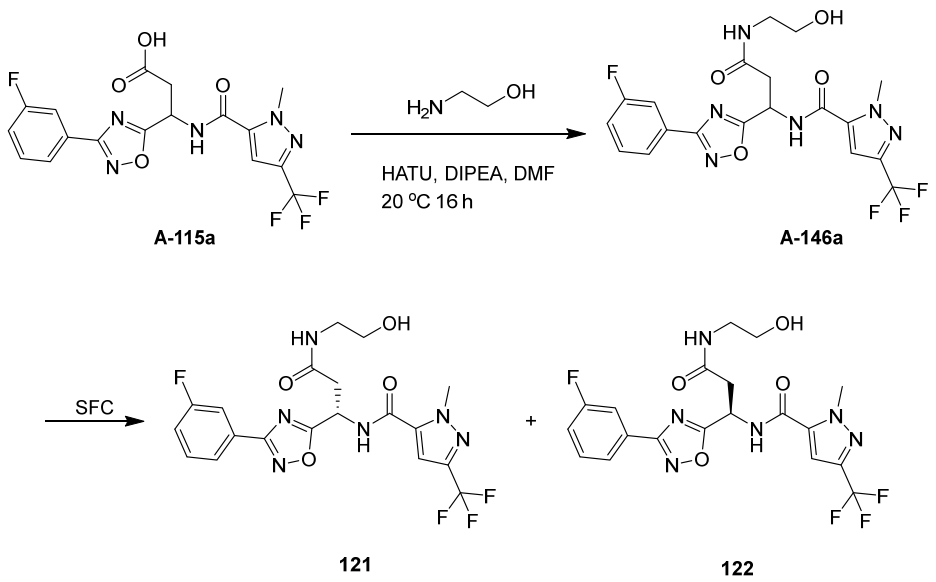
**Ejemplo 87. Síntesis de 120**




**A-145a** **120**

A una mezcla de ácido 5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-carboxílico (150,65 mg, 0,86 mmol), EDCI (148,78 mg, 0,78 mmol) en MeCN (4 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-1-amina (200 mg, 0,78 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó parcialmente mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 20 %) para dar un producto impuro. El producto impuro se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 3:1) para dar el producto (32,2 mg, 84,9 µmol, 10 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,89 (d, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,86 - 6,55 (m, 2H), 5,58 - 5,41 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,08 (t, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,19 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{17}H_{17}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 380,13, encontrada 379,9.

**Ejemplo 88. Síntesis de 121 y 122**



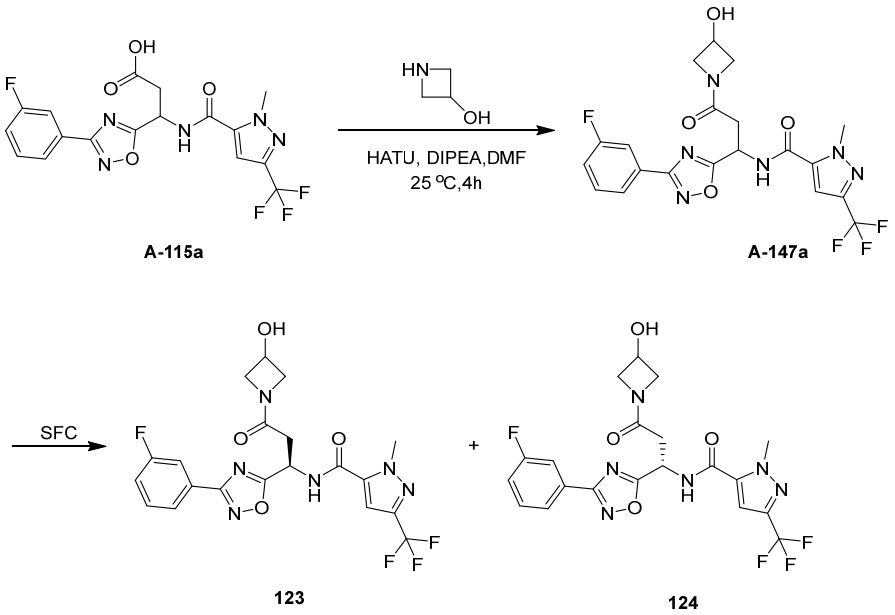

**A-146a:** Una mezcla de ácido 3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonil]amino]propanoico (300 mg, 0,70 mmol), HATU (400,42 mg, 1,05 mmol), DIPEA (0,29 ml, 2,11 mmol) y 2-aminoetanol (57,25 mg, 0,94 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. El residuo se diluyó con $NH_4Cl$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml x 2), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 50 % a 90 %) para dar el producto (120 mg, 0,25 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,81 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{19}F_4N_6O_4$ [M+H] 471,1, encontrada 471,0.

**121 y 122:** La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK AS-3 (150 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, mantener el 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 °C) mostró dos picos a 2,49 min y 2,93 min. El producto se separó mediante SFC (**Daicel CHIRALPAK AS-H** (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = ETOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 °C; 70 ml/min; 30 % de B; corrida de 5 min; 14 inyecciones, Rt del pico 1 = 2,4 min, Rt del pico 2 = 3,0 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **120** (10,72 mg, 0,02 mmol, 8 % de rendimiento) (Rt = 2,49 min en SFC analítica) como un sólido, y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **121** (11,6 mg, 0,02 mmol, 9 % de rendimiento) (Rt = 2,93 min en SFC analítica) como un sólido.

**121: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,49 (d, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,77 - 5,61 (m, 1H), 4,66 (t, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 3H), 2,98 - 2,88 (m, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,08 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{19}F_4N_6O_4$ $[M+H]^+$ 471,1, encontrada 471,0.

**122: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,48 (d, 1H), 8,19 - 8,11 (m, 1H), 7,85 (d, H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,72 - 5,64 (m, 1H), 4,65 (t, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 3H), 2,97 - 2,89 (m, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,07 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{19}F_4N_6O_4$ $[M+H]^+$ 471,1, encontrada 471,0.

**Ejemplo 89. Síntesis de 123 y 124**



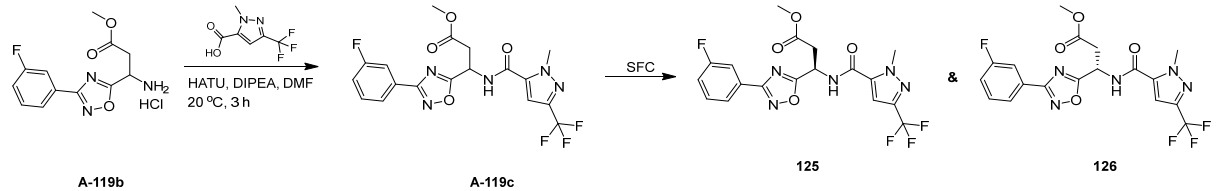

**A-147a:** Una mezcla de ácido 3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonil]amino]propanoico (600 mg, 1,4 mmol), HATU (800,84 mg, 2,11 mmol), DIPEA (0,59 ml, 4,21 mmol) y clorhidrato de azetidin-3-ol (461,47 mg, 4,21 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 25 ºC durante 4 horas. La reacción se inactivó con $NH_4Cl$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 3:1) para dar un producto impuro. El producto impuro se trituró en *N*-hexano/DCM (10:1, 11 ml) para dar el producto (210 mg, 0,42 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,82 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{19}F_4N_6O_4$ $[M+H]^+$ 483,1, encontrada 483,0.

**123 y 124:** La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK AS-3 (150 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: gradiente de etanol (DEA al 0,05 %): del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min mantener 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 °C) mostró dos picos a 2,42 min y 3,82 min. El producto se separó mediante SFC (**Daicel CHIRALPAK AS-H** (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 °C; 60 ml/min; 35 % de B; corrida de 8 min; 4 inyecciones, Rt del pico 1 = 2,52 min, Rt del pico 2 = 6,45 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **123** (57,28 mg, 118,7 µmol, 27 % de rendimiento) (Rt = 2,42 min en SFC analítica) como un sólido, y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **124** (81,28 mg, 164,8 µmol, 37 % de rendimiento) (Rt = 3,82 min en SFC analítica) como un sólido.

**123: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,47 (br t, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,82 - 5,75 (m, 1H), 4,78 - 4,70 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 4H), 4,22 - 4,07 (m, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,27 - 3,18 (m, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,34 (m, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,15 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{19}F_4N_6O_4$ $[M+H]^+$ 483.1.1, encontrada 483,1.

**124: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,47 (br t, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,82 - 5,76 (m, 1H), 4,78 - 4,70 (m, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 4H), 4,22 - 4,07 (m, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,13 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{19}F_4N_6O_4$ $[M+H]^+$ 483.1.1, encontrada 483,1.

**Ejemplo 90. Síntesis de 125 y 126**



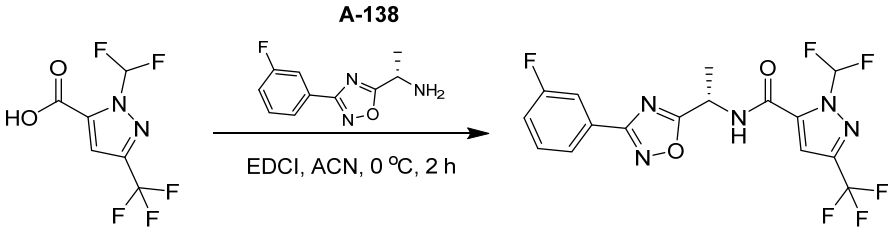

**A-119c:** Una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (315,26 mg, 1,62 mmol), HATU (926,34 mg, 2,44 mmol), DIPEA (0,45 ml, 3,25 mmol) y clorhidrato de 3-amino-3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanoato de metilo (490 mg, 1,62 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 20 °C durante 3 horas. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla y después se extrajo con EtOAc (80 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró

para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 30 %) para dar el producto. La SFC analítica (Daicel CHIRALCEL OJ-H (150 mm x 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener el 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 40 ºC) mostró dos picos a 2,65 min y 2,78 min. El producto se separó mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = $NH_3.H_2O$-EtOH al 0,1 %; 35 ºC; 60 ml/min; 15 % de B; corrida de 8 min; 41 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,21 min, Rt del pico 2 = 5,69 min) para dar el enantiómero 1 (Rt = 2,65 min en SFC analítica, 87 % ee) y el enantiómero 2 (Rt = 2,78 min en SFC analítica, 65 % ee). El enantiómero impuro 1 se purificó nuevamente mediante SFC (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = $NH_3.H_2O$-EtOH al 0,1 %; 35 ºC; 60 ml/min; 15 % de B; corrida de 8 min; 22 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,38 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **125** (15,5 mg, 34,6 µmol, 2 % de rendimiento) (Rt = 2,65 min en SFC analítica) como un sólido. El enantiómero 2 impuro se purificó nuevamente mediante SFC dos veces (Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = $NH_3.H_2O$-EtOH al 0,1 %; 35 ºC; 60 ml/min; 15 % de B; corrida de 8 min; 20 inyecciones, Rt del pico 2 = 5,71 min. Daicel CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = $NH_3.H_2O$-EtOH al 0,1 %; 35 ºC; 60 ml/min; 15 % de B; corrida de 8 min; 10 inyecciones, Rt del pico 2 = 6,14 min) para dar el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **126** (31,41 mg, 68,8 µmol, 4 % de rendimiento) (Rt = 2,78 min en SFC analítica) como un sólido.

**125: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,87 (d, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,86 - 5,81 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,40 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,28 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{16}F_4N_5O_4$ $[M+H]^+$ 442,1, encontrada 442,2.

**126: RMN $^1$H**(400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,87 (d, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,86 - 5,81 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,40 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,26 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{16}F_4N_5O_4$ $[M+H]^+$ 442,1, encontrada 442,1.

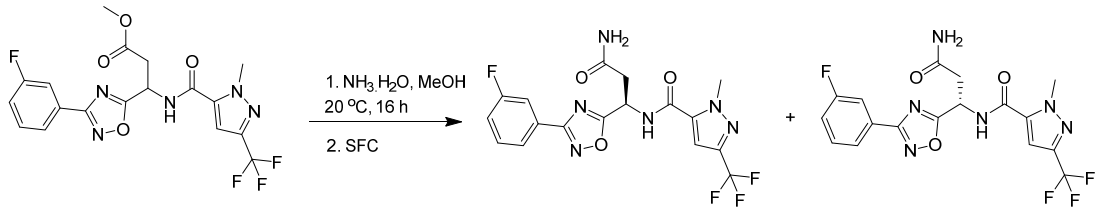
**Ejemplo 91. Síntesis de 127**




A-94 127

A una mezcla de ácido 2-(difluorometil)-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (120 mg, 0,52 mmol), EDCI (99,98 mg, 0,52 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (134,39 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 %) para dar un producto impuro. El producto impuro se trituró con *N*-hexano/DCM (10:1, 5 ml) para dar el producto (44,1 mg, 0,1 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,81 (d, 1H), 8,51 - 8,17 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,48 (dt, 1H), 5,54 - 5,45 (m, 1H), 1,69 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,29 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{12}F_6N_5O_2$ $[M+H]^+$ 420,1, encontrada 420,1.

**Ejemplo 92. Síntesis de 128 y 129**




116 128 129

Una solución de 3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonil]amino]propanoato de metilo (500 mg, 1,13 mmol) y $NH_3.H_2O$ (5 ml, 1,13 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto.

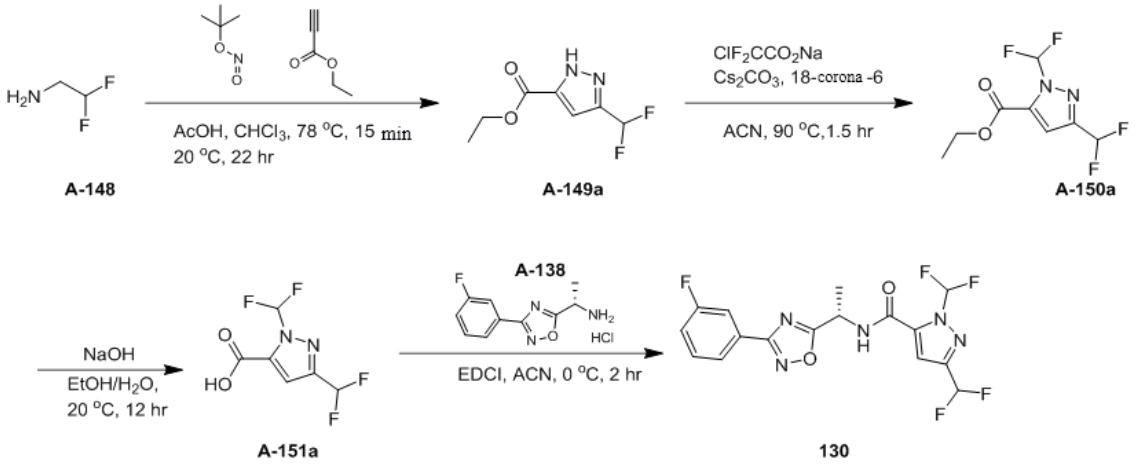
La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK AS-3 (150 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, mantener el 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC) mostró dos picos a 2,66 min y 3,38 min. El producto se separó mediante SFC (**Daicel CHIRALPAK AS-H** (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = $NH_3.H_2O$-EtOH al 0,1 %; 35 ºC; 60 ml/min; 35 % de B; corrida de 8 min; 6 inyecciones, Rt del pico 1 = 2,88 min, Rt del pico 2 = 4,66 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **128** (74,06 mg, 171,7 µmol, 15 % de rendimiento) (Rt = 2,66 min en SFC analítica) como un sólido, y el enantiómero 2 (Rt = 3,38 min en SFC analítica, 93,1 % ee).

El enantiómero impuro 2 se purificó nuevamente mediante SFC (**Daicel CHIRALPAK AS-H** (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH; 35 ºC; 60 ml/min; 25 % de B; corrida de 8 min; 6 inyecciones, Rt del pico 2 = 4,6 min) para dar el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **129** (62,93 mg, 147,6 µmol, 13 % de rendimiento) (Rt = 3,38 min en SFC analítica) como un sólido.

**128: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,49 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,11 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{15}F_4N_6O_3$ $[M+H]^+$ 427,1, encontrada 427,1.

**129: RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,49 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,12 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{15}F_4N_6O_3$ $[M+H]^+$ 427,1, encontrada 427,1.

**Ejemplo 93. Síntesis de 130**



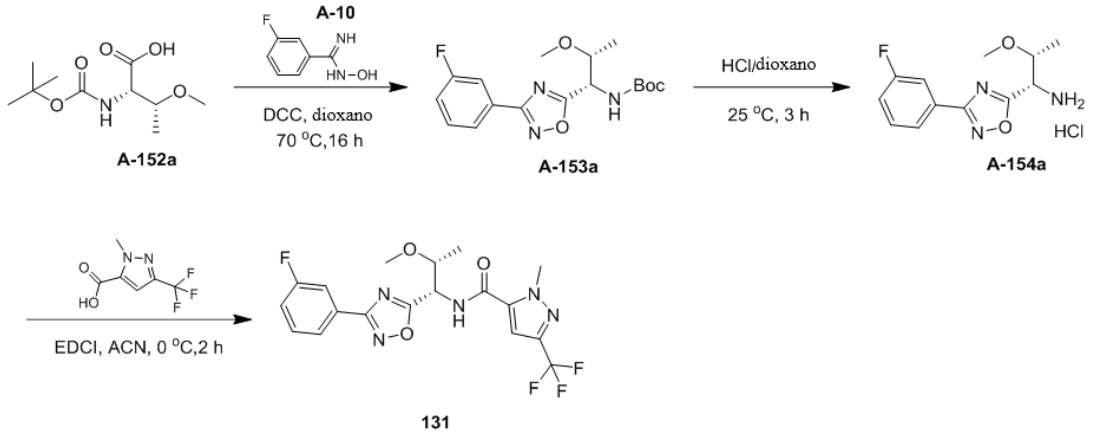

**A-149a:** A una solución de 2,2-difluoroetanamina (1,65 g, 20,39 mmol) en cloroformo (300 ml) se le añadió nitrito de terc-butilo (2,5 g, 24,46 mmol) y AcOH (0,23 ml, 4,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 15 min y después se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadió prop-2-inoato de etilo (1 g, 10,19 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 20 °C durante 22 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con $H_2O$ (50 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (40 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (60 ml) y salmuera (60 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 15 %) para dar el producto (1,7 g, 8,94 mmol, 62 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 11,63 - 10,72 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 1,41 (t, 3H).

**A-150a:** A una solución de 3-(difluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (900 mg, 4,73 mmol) en MeCN (10 ml) se le añadió $Cs_2CO_3$ (3,08 g, 9,47 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (1,44 g, 9,47 mmol) y 18-corona-6 (250,21 mg, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $H_2O$ (50 ml) y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 7%) para dar el producto (100 mg, 416,4 µmol, 8 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,27 - 7,85 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,94 - 6,47 (m, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,42 (t, 3H).

**A-151a:** A una solución de 2,5-bis(difluorometil)pirazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,42 mmol) en etanol (8 ml) se le añadió una solución de NaOH (49,97 mg, 1,25 mmol) en agua (8 ml) y la mezcla se agitó a 20 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (15 ml) y se diluyó con $H_2O$ (15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (50 mg) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,46 - 8,04 (m, 1H), 7,31 - 6,97 (m, 2H).

**130:** A una mezcla de ácido 2,5-bis(difluorometil)pirazol-3-carboxílico (69,72 mg, 0,33 mmol), EDCI (70,02 mg, 0,37 mmol) en MeCN (2 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (89 mg, 0,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó parcialmente mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 20 %) para dar un producto impuro. El producto impuro se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 3:1) para dar el producto (17,27 mg, 43 µmol, 11 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,31 - 7,99 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 - 6,62 (m, 2H), 5,66 - 5,56 (m, 1H), 1,80 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,32 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{13}F_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ 402,0, encontrada 402,09.

**Ejemplo 94. Síntesis de 131**




A-152a A-153a A-154a 131

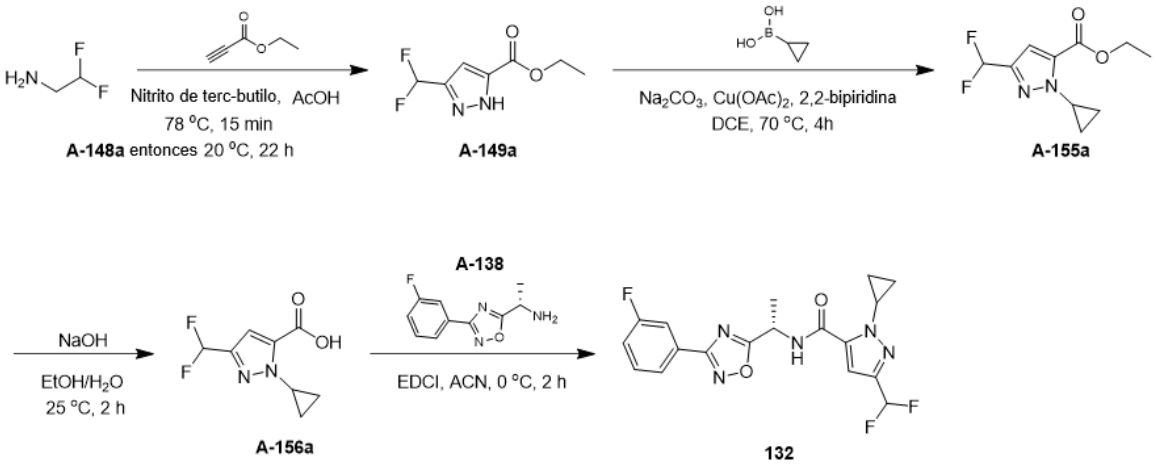
**A-153a:** Una mezcla de ácido (2S,3R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-butanoico (1 g, 4,29 mmol) y DCC (1,77 g, 8,57 mmol), 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina

(660,81 mg, 4,29 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 70 ºC durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ acuoso saturado (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 %) para dar el producto (780 mg, 2,1 mmol, 48 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,93 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{13}H_{15}FN_3O_4$ $[M+H\text{-}t\text{-}Bu]^+$ 296,1, encontrada 296,1.

**A-154a:** A N-[(1S,2R)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metoxi-propil]carbamato de terc-butilo (780 mg, 2,22 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml, 2,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto (700 mg) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,68 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{15}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 252,1, encontrada 252,1.

**131:** A una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (202,39 mg, 1,04 mmol), EDCI (199,88 mg, 1,04 mmol) en $CH_3CN$ (4 ml) se le añadió clorhidrato de (1S,2R)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metoxi-propan-1-amina (300 mg, 1,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 40 %) para dar un producto impuro. El producto impuro se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 3:1) para dar el producto (91,9 mg, 0,2 mmol, 20 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,45 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 5,58 (dd, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 1,22 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,30 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{18}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 428,1, encontrada 428,0.

**Ejemplo 95. Síntesis de 132**



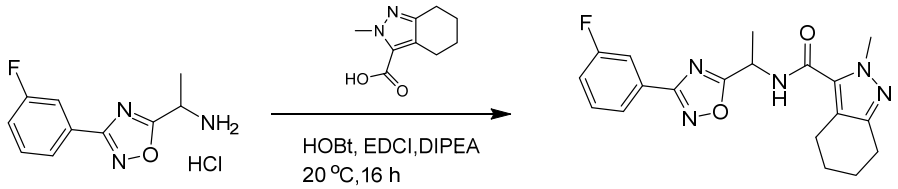

**A-149a:** A una solución de 2,2-difluoroetanamina (1,65 g, 20,39 mmol) en cloroformo (300 ml) se le añadió nitrito de terc-butilo (2,52 g, 24,46 mmol) y AcOH (0,23 ml, 4,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 78 ºC durante 15 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después se añadió prop-2-inoato de etilo (1 g, 10,19 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 22 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto crudo (1,6 g) como un aceite. Se obtuvo un segundo lote del producto crudo (600 mg) a partir de 500 mg de 1, y el producto crudo combinado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 15 %) para dar el producto (1,7 g, 8,9 mmol) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 11,63 - 10,72 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 2H), 1,41 (t, 3H).

**A-155a:** A una solución de 3-(difluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,44 mmol), ácido ciclopropilborónico (247,62 mg, 2,88 mmol) y $Na_2CO_3$ (305,53 mg, 2,88 mmol) en DCE (3 ml) se le añadió una solución de $Cu(OAc)_2$ (261,79 mg, 1,44 mmol) y 2,2-bipiridina (270,15 mg, 1,73 mmol) en DCE (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ (20 ml) y después la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 5 % a 50 %) para dar el producto (210 mg, 0,9 mmol, 63 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,04 (s, 1H), 6,79 - 6,48 (m, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 3H), 1,44 - 1,37 (m, 3H), 1,31 - 1,26 (m, 2H), 1,12 - 1,05 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 0,88 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{13}F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 231,1, encontrada 231,1.

**A-156a:** Una mezcla de 2-ciclopropil-5-(difluorometil)pirazol-3-carboxilato de etilo (210 mg, 0,91 mmol) y NaOH (109,47 mg, 2,74 mmol) en etanol (4 ml) y agua (4 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (15 ml) y se diluyó con $H_2O$ (15 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (150 mg, 0,7 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,73 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_8H_9F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 203,1, encontrada 203,1.

**132:** A una mezcla de ácido 2-ciclopropil-5-(difluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,74 mmol) y EDCI (142,24 mg, 0,74 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (180,8 mg, 0,74 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 %) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 45-75 % de B durante 8 min) para dar el producto (35,8 mg, 91,6 µmol, 12 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,41 (d, 1H), 7,87 (td, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 - 6,87 (m, 1H), 5,50 - 5,41 (m, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 1,68 (d, 3H), 1,13 - 1,07 (m, 2H), 1,02 - 0,94 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,24 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{17}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 392,1, encontrada 392,0.

**Ejemplo 96. Síntesis de 133**

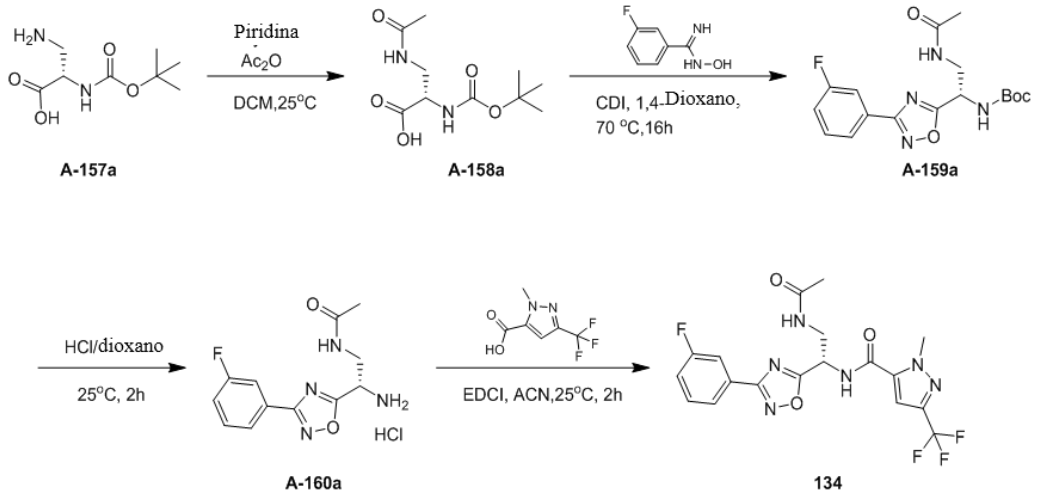



**A-62** **133**

Una mezcla de ácido 2-metil-4,5,6,7-tetrahidroindazol-3-carboxílico (100 mg, 0,55 mmol), EDCI (212,76 mg, 1,11 mmol), DIPEA (0,29 ml, 1,66 mmol), HOBt (149,98 mg, 1,11 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (148,74 mg, 0,61 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La reacción se

concentró y el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 40-70 % de B durante 10 min) para dar el producto impuro. La purificación adicional mediante HPLC preparativa (Waters XBridge (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 40-70 % de B durante 10 min dio el producto (26,88 mg, 0,07 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,87 (d, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,46 (br d, 1H), 5,68 - 5,58 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,90 - 2,74 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 4H), 1,76 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,15 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 370,2, encontrada 370,2.

**Ejemplo 97. Síntesis de 134**




**A-158a:** Una mezcla de ácido (2S)-3-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (15 g, 73,45 mmol), piridina (6,52 ml, 80,8 mmol) y $Ac_2O$ (9 g, 88,14 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a 25 ºC durante 16 h en atmósfera de $N_2$. La mezcla se acidificó con ácido acético acuoso al 10 % a pH ~4, y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (10,5 g, 13,51 mmol, 18 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** Rt = 0,56 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{10}H_{19}N_2O_5$ $[M+H\text{-}BOC]^+$ 147,1, encontrada 147,0.

**A-159a:** Una mezcla de ácido rac-(2S)-3-acetamido-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (10 g, 40,61 mmol), CDI (7,24 g, 44,67 mmol), 3-

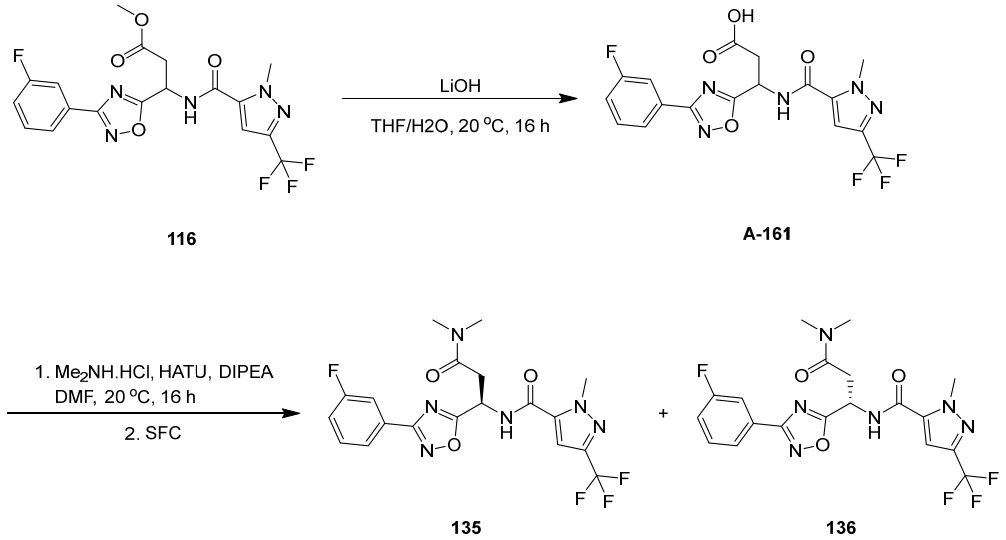
fluoro-N-hidroxi-benzamidina (6,26 g, 40,61 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 70 ºC durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con $NH_4Cl$ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 50 % a 100 %) para dar el producto (1,8 g, 1,42 mmol, 3 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,92 - 7,82 (m, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 6,25 - 6,05 (m, 1H), 5,84 (br s, 1H), 5,24 - 5,11 (m, 1H), 3,98 - 3,70 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). **LCMS** Rt = 0,83 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{17}H_{22}FN_4O_4$ $[M+H\text{-}BOC]^+$ 265,15, encontrada 265,2.

**A-160a:** A una mezcla de N-[(1S)-2-acetamido-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (800 mg, 2,2 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró para dar el producto crudo (500 mg) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,56 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{12}H_{15}ClFN_4O_2$ $[M+H\text{-}HCl]^+$ 265,08, encontrada 265,1.

**134:** A una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (322,74 mg, 1,66 mmol), EDCI (318,74 mg, 1,66 mmol) en MeCN (10 ml) se le añadió clorhidrato de N-[(2S)-2-amino-2-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]acetamida (500 mg, 1,66 mmol) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (10 ml), después se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 20 %) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 3:1) para dar el producto como un sólido. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm x 4,6 mm I.D., 5,0 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: IPA (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 40 ºC, **ABPR**: 100 bar.) mostró dos picos a 3,57 min (8 %) y 4,13 min (92 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH (DEA al 0,1 %); 35 ºC; 60 ml/min; 30 % de B; corrida de 9 min; 7 inyecciones,

Rt del pico 1 = 4,4 min, Rt del pico 2 = 7,9 min) para dar el producto (36,7 mg, 0,8 mmol) (Rt = 4,13 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,48 (d, 1H), 8,23 (br t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,48 (dt, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 1,82 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,19 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{18}H_{17}F_4N_6O_3$ $[M+H]^+$ 341,12, encontrada 441,1.

**Ejemplo 98. Síntesis de 135 y 136**




**A-161:** Una mezcla de 3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonil]amino]propanoato de metilo (3 g, 6,8 mmol) y LiOH.$H_2O$ (570,44 mg, 13,59 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. A la mezcla se le añadió HCl acuoso 1 N (50 ml) para ajustar el pH = 2 y después la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (2,5 g, 5,85 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H**(400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 12,59 (br s, 1H), 9,51 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,67 (q, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,15 - 3,05 (m, 2H).

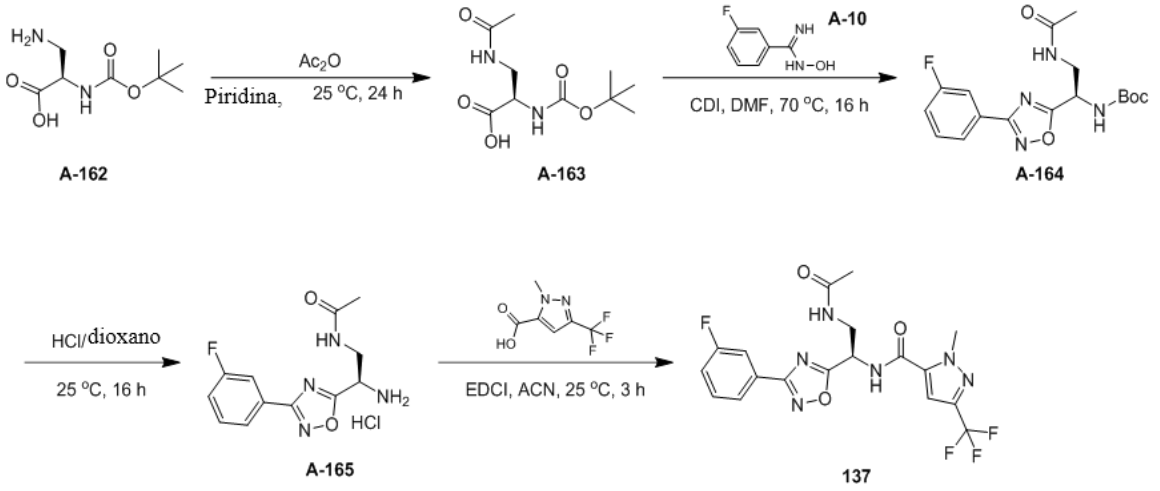
**135 y 136:** Una mezcla de ácido 3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonil]amino]propanoico (300 mg, 0,70 mmol), HATU (400,42 mg, 1,05 mmol), DIPEA (0,29 ml, 2,11 mmol) y clorhidrato de N-dimetilamina (57,25 mg, 0,70 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 20 %) para dar el producto. La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK AD-3 (150 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener 40 % de B durante 2,5 min, después mantener 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 40 ºC) mostró dos picos a 2,59 min y 2,92 min. El producto se separó mediante SFC (Phenomenex-Amylose-1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = $NH_3.H_2O$-EtOH al 0,1 %; 38 ºC; 55 ml/min; 15 % de B; corrida de 8 min; 8 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,5 min, Rt del pico 2 = 7,5 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **135** (23,42 mg, 51,5 µmol, 7 % de rendimiento) (Rt = 2,59 min en SFC analítica) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **136** (29,42 mg, 64,1 µmol, 9 % de rendimiento) (Rt = 2,92 min en SFC analítica) como un sólido.

**135: RMN $^1$H** ($CDCl_3$ 400 MHz) $\delta_H$ = 8,20 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,86 - 5,77 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H), 2,95 (s, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,21 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{19}F_4N_6O_3$ $[M+H]^+$ 455,1, encontrada 455,1.

**136: RMN $^1$H** ($CDCl_3$ 400 MHz) $\delta_H$ = 8,20 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,87 - 5,78 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H), 2,95 (s, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,20 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{19}F_4N_6O_3$ $[M+H]^+$ 455,1, encontrada 455,1.

**Ejemplo 99. Síntesis de 137**




**A-163:** Una mezcla de ácido (2R)-3-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (10,00 g, 48,97 mmol), piridina (4,35 ml, 53,86 mmol) y $Ac_2O$ (6 g, 58,76 mmol) en

DCM (30,00 ml) se agitó a 25 ºC durante 24 h en atmósfera de $N_2$. La mezcla se concentró y se diluyó con ácido cítrico sat. (40 ml) y después la mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto (5,00 g) como un sólido.

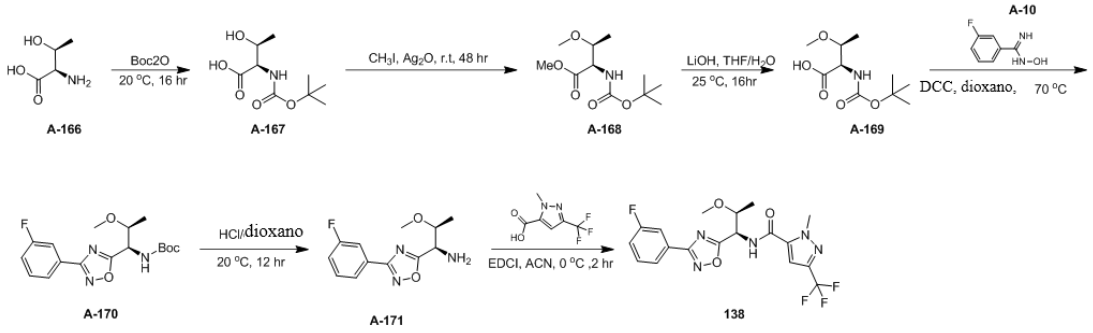
**A-164:** Una mezcla de ácido (2R)-3-acetamido-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (4,35 g, 17,66 mmol), CDI (3,15 g, 19,43 mmol) y 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (2,72 g, 17,66 mmol) en DMF (30,00 ml) se agitó a 70 ºC durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (30 ml). El filtrado se diluyó con $NH_4Cl$ saturado acuoso (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 30 % a 50 % a 100 %) para dar el producto (800 mg, 2,20 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 6,09 (br s, 1H), 5,84 (br s, 1H), 5,25 - 5,07 (s, 1H), 3,98 - 3,70 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

**A-165:** A una mezcla de N-[(1R)-2-acetamido-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (300,0 mg, 0,82 mmol) en 1,4-dioxano (1,00 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (3,00 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (240,0 g) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,35 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{14}FN_4O_2$ $[M+H]^+$ 265,1, encontrada 264,9.

**137:** A una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (154,9 mg, 0,80 mmol), EDCI (153,0 mg, 0,80 mmol) en MeCN (10,00 ml) se le añadió clorhidrato de N-[(2R)-2-amino-2-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]acetamida (240,0 mg, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó con la adición de HCl 1 N (15 ml) y después se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 % a 100 %) para dar el producto (70,0 mg, 0,16 mmol) como un sólido. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-01 (150 mm x 4,6 mm, 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: metanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % durante 2,5 min,

después 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC) mostró dos picos a 3,57 min (70,5 %) y 4,13 min (29,5 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = IPA ($NH_4OH$ al 0,1 %); 38 ºC; 60 ml/min; 30 % de B; corrida de 10 min; 3 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,7 min, Rt del pico 2 = 8,0 min) para dar el producto (22,47 mg, 51 µmol, 45 % de rendimiento) (Rt = 3,57 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,78 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,12 - 5,96 (m, 1H), 5,52 - 5,38 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,08 - 3,82 (m, 2H), 2,09 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,21 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{17}F_4N_6O_3$ $[M+H]^+$ 441,1, encontrada 441,1.

**Ejemplo 100 Síntesis de 138**




**A-167:** A una solución de ácido (2R,3S)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (1 g, 8,39 mmol) y $NaHCO_3$ (1,0 g, 12,59 mmol) en agua (18 ml) y metanol (18 ml) se añadió $Boc_2O$ (2,75 g, 12,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se particionó entre HCl al 1 % (1 %, 40 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1,8 g, 8,2 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 12,48 (br s, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,67 (br s, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,07 (d, 3H).

**A-168:** A una solución de ácido (2R,3S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-butanoico (1,6 g, 7,3 mmol) en MeCN (140 ml) se añadió $Ag_2O$ (8,45 g, 36,49 mmol) seguido de $CH_3I$ (6,8 ml, 109,2 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 20 ºC durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con EtOAc (30 ml x 2) y el filtrado se concentró para dar el producto. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE

= 0 % a 12 % a 30 %) para dar el producto (490 mg, 1,9 mmol, 27 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz $CDCl_3$) $\delta_H$ =5,22 (br d, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,21 (d, 3H).

**A-169:** A una solución de (2R,3S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-butanoato de metilo (390 mg, 1,58 mmol) en THF (8 ml) se le añadió $LiOH{\cdot}H_2O$ (397,05 mg, 9,46 mmol) en agua (4 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (20 ml), se diluyó con $H_2O$ (15 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (300 mg, 1,2 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz $CDCl_3$) $\delta_H$ = 5,30 (br d, 1H), 4,35 (br d, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (d, 3H).

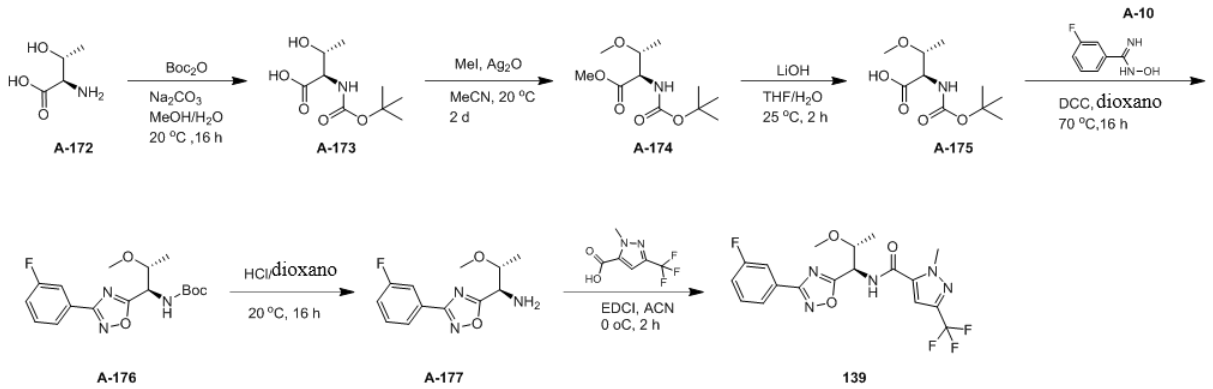
**A-170:** Una mezcla de ácido 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (198 mg, 1,28 mmol) y ácido (2R,3S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-butanoico (299,63 mg, 1,28 mmol), DCC (529,23 mg, 2,57 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (10 ml). La capa orgánica combinada se diluyó con $NH_4Cl$ acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 15 %) para dar el producto (400 mg, 1,1 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 1,0 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{13}H_{15}FN_3O_4$ [M+H-*t*-Bu]$^+$ 296,10, encontrada 295,8.

**A-171:** A N-[(1R,2S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metoxi-propil]carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,14 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (370 mg, 371,3 µmol, 32 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,69 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{12}H_{15}FN_3O_2$ [M+H]$^+$ 252,11, encontrada 252,1.

**138:** A una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (249,62 mg, 1,29 mmol), EDCI (246,52 mg, 1,29 mmol) en MeCN (8 ml) se le añadió clorhidrato de (1R,2S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metoxi-propan-1-amina (370 mg, 1,29 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con la

adición de HCl 1 N (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 20 %) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 3:1) para dar el producto impuro (60 mg) como un sólido. La SFC analítica (Regis (S,S) Whelk-O1 (100 mm x 4,6 mm I.D., 5 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: metanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 °C, **ABPR**: 100 bar) mostró dos picos a 2,52 min (pico principal, 88,7 %) y 2,93 min (11,3 %). El producto se purificó mediante SFC (Regis (S,S) Whelk-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 °C; 60 ml/min; 25 % de B; corrida de 8 min; 7 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,7 min, Rt del pico 2 = 5,1 min) para dar el producto (37,97 mg, 88,2 µmol, 47 % de rendimiento) (Rt = 2,52 min en SFC analítica) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,49 - 9,35 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,48 (dt, 1H), 5,58 (dd, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,22 (d, 3H). **LCMS** Rt = 1,40 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{18}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 428,13, encontrada 428,1.

**Ejemplo 101. Síntesis de 139**




**A-173:** A una mezcla de ácido (2R,3R)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (2 g, 16,79 mmol) en metanol (18 ml) y agua (18 ml) a 0 °C se le añadió $NaHCO_3$ (2,12 g, 25,18 mmol) y $Boc_2O$ (5,5 g, 25,18 mmol) y se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó con $H_2O$ (20 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se

concentró para dar el producto crudo (1,8 g, 6,93 mmol, 41 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,60 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_9H_{18}NO_5$ [M+H-*t*Bu] 164,1, encontrada 163,8.

**A-174:** A una mezcla de ácido (2R,3R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-butanoico (4 g, 18,25 mmol) en MeCN (100 ml) a 0 ºC se le añadió $Ag_2O$ (21,14 g, 91,23 mmol) y yodometano (38,85 g, 273,69 mmol) y la mezcla se agitó a 20 ºC durante 2 días. La mezcla se filtró a través de Celite, se eluyó con EtOAc (20 ml) y el filtrado se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto de (900 mg, 3,64 mmol, 19 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** $CDCl_3$ $\delta_H$ = 5,34 - 5,19 (m, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,21 (d, 3H).

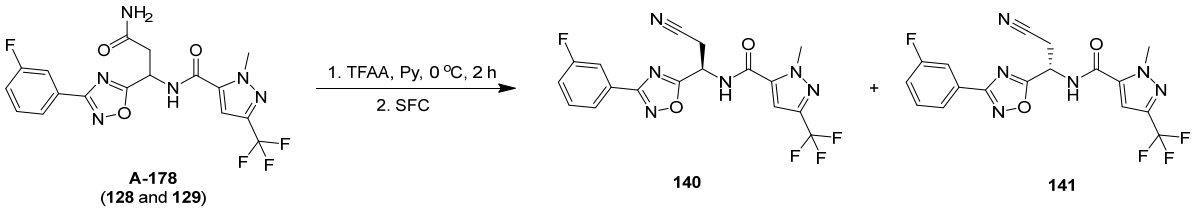
**A-175:** A una solución de (2R,3R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-butanoato de metilo (500 mg, 2,02 mmol) en THF (5 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (509,04 mg, 12,13 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 horas. La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar el THF. La mezcla se lavó con EtOAc (5 ml) y la fase acuosa se acidificó con una solución de HCl 1 N a pH = 4. La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (400 mg, 0,94 mmol, 46 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,83 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{20}NO_5$ [M+H-Boc] 134,1, encontrada 133,8.

**A-176:** Una mezcla de ácido 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (264 mg, 1,71 mmol), ácido (2R,3R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-butanoico (399,51 mg, 1,71 mmol) y DCC (705,64 mg, 3,43 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 70 ºC durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (10 ml). El filtrado se diluyó con $NH_4Cl$ saturado acuoso (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 %) para dar el producto (200 mg, 0,33 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,92 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{23}FN_3O_4$ [M+H-*t*Bu] 296,2, encontrada 296,1.

**A-177:** Una mezcla de N-[(1R,2R)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metoxipropil]carbamato de terc-butilo (230 mg, 0,65 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto crudo (200 mg) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,68 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{15}FN_3O_2$ [M+H] 252,1, encontrada 252,0.

**139:** A una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (134,93 mg, 0,70 mmol), EDCI (133,25 mg, 0,70 mmol) en MeCN (4 ml) se le añadió clorhidrato de (1R,2R)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metoxi-propan-1-amina (200 mg, 0,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La reacción se inactivó con la adición de HCl 1 N (15 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó parcialmente mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 40 %) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 3:1) (dos veces) para dar el producto. El producto se trituró en DCM/n-hexano (1:20, 3 ml) para dar el producto (18,8 mg, 0,04 mmol, 6 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 9,46 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 5,40 (t, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,29 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,37 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{18}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 428,1, encontrada 428,1.

**Ejemplo 102. Síntesis de 140 y 141**




**A-178**
(**128** and **129**)

**140**

**141**

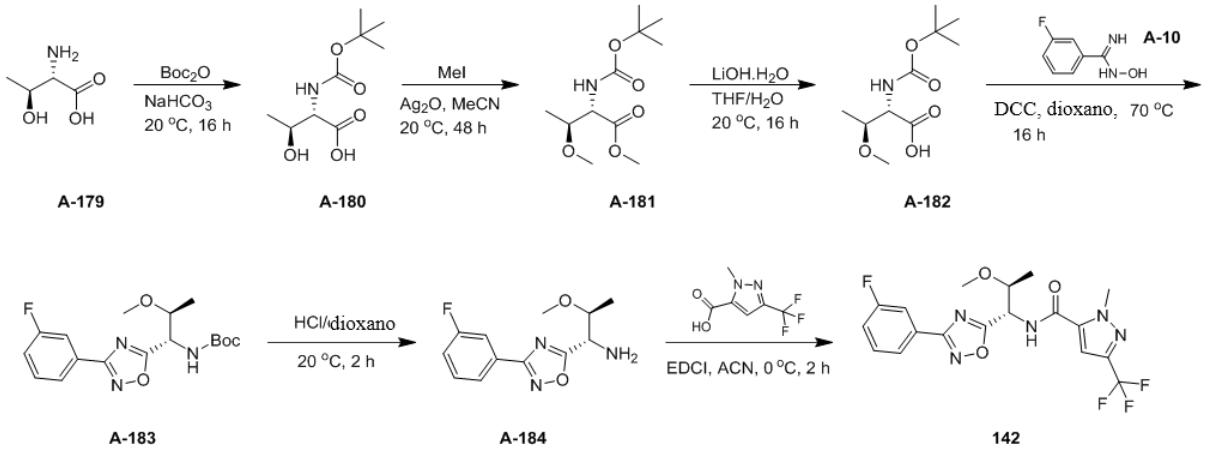
Una mezcla de N-[3-amino-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-oxo-propil]-2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (180 mg, 0,42 mmol), piridina (0,14 ml, 1,69 mmol) y TFAA (0,12 ml, 0,84 mmol) en THF (5 ml) se agitó a 0 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y el pH de la mezcla se ajustó a pH = 2 con HCl 1 N (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), $NaHCO_3$ saturado acuoso (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se concentró

para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = $H_2O$ ($NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 45-73 % de B durante 8 min) para dar el producto. La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK AD-3 (150 mm x 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y mantener 40 % de B durante 2,5 min, después mantener 5 % de B durante 2,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC) mostró dos picos a 2,40 min y 2,80 min. El producto se separó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH; 38 ºC; 50 ml/min; 20 % de B; corrida de 8 min; 22 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,25 min, Rt del pico 2 = 5,25 min) para dar el enantiómero 1 (Rt = 2,40 min en SFC analítica, 65 % ee) y el enantiómero 2 (Rt = 2,80 min en SFC analítica, 71 % ee). El enantiómero impuro 1 se purificó mediante SFC (Phenomenex-Amylose-1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = $NH_3.H_2O$-EtOH al 0,1 %; 38 ºC; 50 ml/min; 20 % de B; corrida de 8 min; 16 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,4 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **140** (21,11 mg, 51,7 µmol, 12 % de rendimiento) (Rt = 2,40 min en SFC analítica) como un sólido. El enantiómero 2 impuro se purificó mediante SFC (Phenomenex-Amylose-1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = $NH_3.H_2O$-EtOH al 0,1 %; 38 ºC; 50 ml/min; 20 % de B; corrida de 8 min; 11 inyecciones, Rt del pico 2 = 5,4 min) para dar el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **141** (19,51 mg, 47,8 µmol, 11 % de rendimiento) (Rt = 2,80 min en SFC analítica) como un sólido.

**140: RMN $^1$H** (DMSO-*d*$_6$ 400 MHz) $\delta_H$ = (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,89 - 5,77 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,52 - 3,38 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,07 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{13}F_4N_6O_2$ $[M+H]^+$ 409,1, encontrada 409,1.

**141: RMN $^1$H** (DMSO-*d*$_6$ 400 MHz) $\delta_H$ = 9,82 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,88 - 5,79 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,52 - 3,37 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,28 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{13}F_4N_6O_2$ $[M+H]^+$ 409,1, encontrada 409,1.

**Ejemplo 103. Síntesis de 142**




**A-180:** A una solución de ácido (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-butanoico (3 g, 25,18 mmol) y $NaHCO_3$ (3,17 g, 37,78 mmol) disuelto en agua (18 ml) y metanol (25 ml) se le añadió $Boc_2O$ (8,24 g, 37,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró parcialmente y el residuo se particionó entre HCl al 1 % (80 ml) y EtOAc (80 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (2 g, 9,12 mmol, 36 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 6,80 (d, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,16 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,08 (d, 3H).

**A-181:** A una mezcla de ácido (2S,3S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-butanoico (4 g, 18,25 mmol) in MeCN (20 ml) se le añadió $Ag_2O$ (21,14 g, 91,23 mmol) y yodometano (41,12 g, 289,7 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó después a 20 ºC durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con EtOAc (30 ml x 2) y el filtrado se concentró para dar el producto. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 12 % a 30 %) para dar el producto (1,6 g, 6,47 mmol, 35 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 5,28 (br d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,20 (d, 3H).

**A-182:** A una solución de (2S,3S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-butanoato de metilo (1,6 g, 6,47 mmol) en THF (12 ml) y agua (6 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (1,63 g, 38,82 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 4 horas. La mezcla se concentró parcialmente a presión reducida. El residuo se particionó entre HCl al 1 % (40 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1,5 g, 6,43 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (400

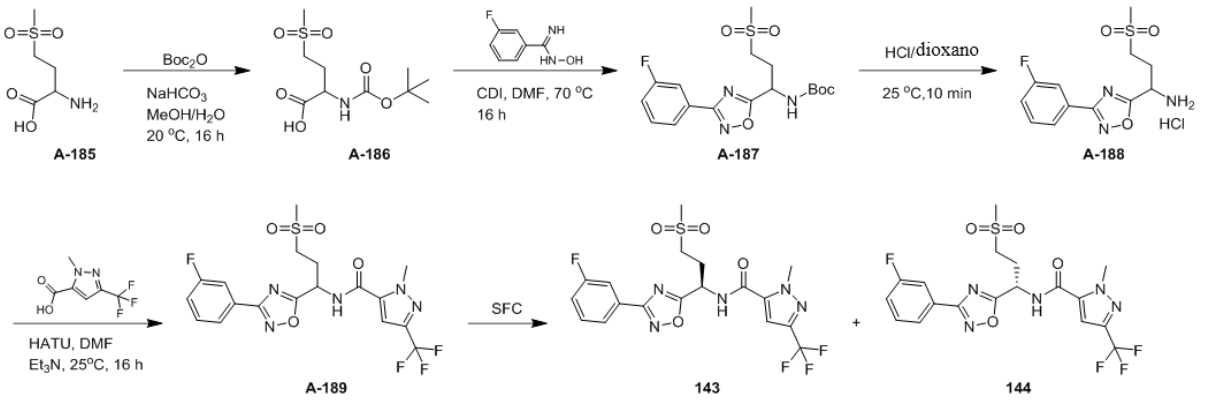
MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 5,40 - 5,21 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1 H), 3,75 - 3,67 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,27 - 1,25 (m, 3H).

**A-183:** A una mezcla de ácido (2S,3S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-butanoico (1,5 g, 6,43 mmol) y 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (991,21 mg, 6,43 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió DCC (2,65 g, 12,86 mmol) y la mezcla se agitó a 70 ºC durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 15 % a 30 %) para dar el producto (1,4 g, 3,72 mmol, 57 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,93 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{13}H_{15}FN_3O_4$ $[M+H\text{-}t\text{-}Bu]^+$ 296,1, encontrada 296,1.

**A-184:** Una solución de N-[(1S,2S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metoxipropil]carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,85 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 0,85 mmol) se agitó a 20 ºC durante 2 horas. La solución se concentró para dar el producto crudo (245 mg) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,72 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{15}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 252,1, encontrada 251,6.

**142:** A una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (165,29 mg, 0,85 mmol), EDCI (163,24 mg, 0,85 mmol) en MeCN (8 ml) se le añadió clorhidrato de (1S,2S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metoxi-propan-1-amina (245 mg, 0,85 mmol), la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (20 ml), después se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó parcialmente mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 20 %) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, PE:EtOAc = 3:1) para dar el producto (112,34 mg, 262,9 µmol, 30 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H** (DMSO-*d*$_6$ 400 MHz) $\delta_H$ = 9,46 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 5,40 (t, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,05 - 3,94 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,29 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,36 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{18}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 428,1, encontrada 428,2.

**Ejemplo 104. Síntesis de 143 y 144**




**A-186:** A una solución de ácido 2-amino-4-metilsulfonil-butanoico (2 g, 11,04 mmol) y $Boc_2O$ (3,61 g, 16,56 mmol) en metanol (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió $NaHCO_3$ (1,39 g, 16,56 mmol) y la mezcla se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró parcialmente y el residuo se particionó entre ácido cítrico sat. (20 ml) y EtOAc (15 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (2,9 g) como un sólido.

**A-187:** Una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metilsulfonilbutanoico (1,5 g, 5,33 mmol), 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (0,82 g, 5,33 mmol) y DCC (2,2 g, 10,66 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 70 ºC durante 16 horas. La mezcla se diluyó con $H_2O$ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 50 %) para dar el producto (1,5 g, 2,87 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,86 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{23}FN_3O_5S$ $[M+H\text{-}tBu]^+$344,13, encontrada 344,1.

**A-188:** A N-[1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilsulfonil-propil]carbamato de terc-butilo (1,5 g, 3,76 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (25 ml, 3,76 mmol) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 10 min. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (1,5 g) como un sólido.

**A-189:** A una solución de clorhidrato de 1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metilsulfonil-propan-1-amina (400 mg, 1,34 mmol), ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (285,34 mg, 1,47 mmol) y HATU (1,02 g, 2,67 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió $Et_3N$ (0,92 ml, 6,68 mmol) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se diluyó con $H_2O$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20

ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 46-66 % de B durante 9 min) para dar el producto (280 mg, 0,58 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 1,19 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{18}F_4N_5O_4S$ $[M+H]^+$476,1, encontrada 476,1.

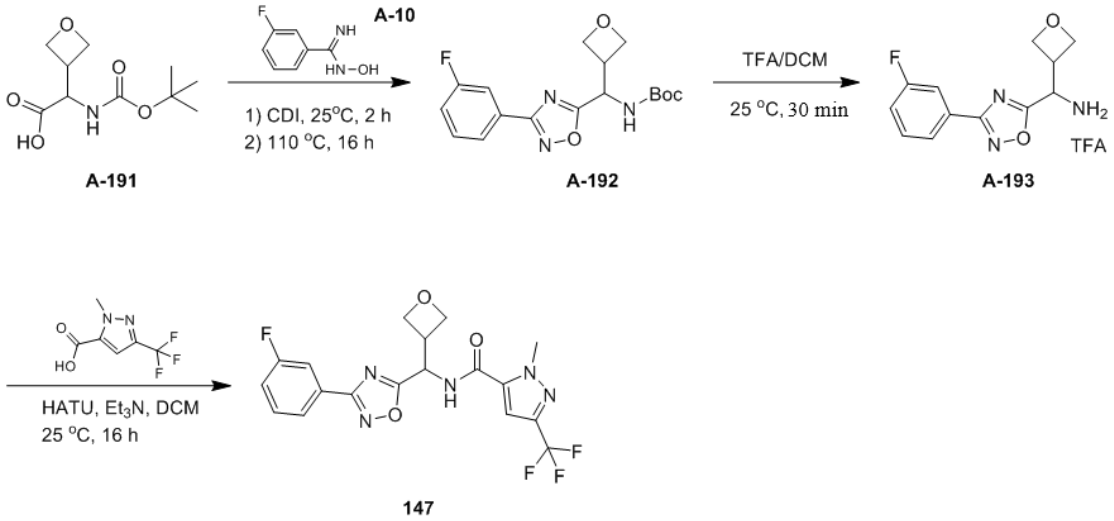
**143 y 144:** La SFC analítica (Daicel CHIRALPAK AD-3 (150 mm × 4,6 mm, 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min y mantener 40 % durante 3 min, después 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 40 °C **ABPR**: 100 bar) mostró dos picos a 2,97 min y 3,71 min. El producto se separó mediante SFC (Phenomenex-Amylose-1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ ETOH al 0,1 %); 38 °C; 50 ml/min; 30 % de B; corrida de 8 min; 15 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,2 min, Rt del pico 2 = 8,3 min) para dar el enantiómero 1 (100 mg, Rt = 2,97 min en SFC analítica, ee% = 92,34 %) y el enantiómero 2 (100 mg, Rt = 3,71 min en SFC analítica, ee% = 93,37 %). El enantiómero impuro 1 se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 °C; 50 ml/min; 30 % de B; corrida de 10 min; 7 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,2 min, Rt del pico 2 = 8,3 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **143** (70,77 mg, 0,15 mmol, 71 % de rendimiento) (Rt = 2,97 min en SFC analítica) como un sólido. El enantiómero impuro 2 se purificó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38 °C; 50 ml/min; 30 % de B; corrida de 10 min; 6 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,2 min, Rt del pico 2 = 8,3 min) para dar el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **144**(40,42 mg, 85 µmol, 40 % de rendimiento) (Rt = 3,71 min en SFC analítica) como un sólido.

**143: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,88 (d, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,65 (br d, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,69 (dt, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,86 - 2,63 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,25 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{18}F_4N_5O_4S$ $[M+H]^+$476,1, encontrada 476,0.

**144: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,88 (d, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,65 (br d, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,69 (dt, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,88 - 2,63 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,26

min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{18}F_4N_5O_4S$ $[M+H]^+$476,1, encontrada 476,0.

**Ejemplo 105. Síntesis de 147**



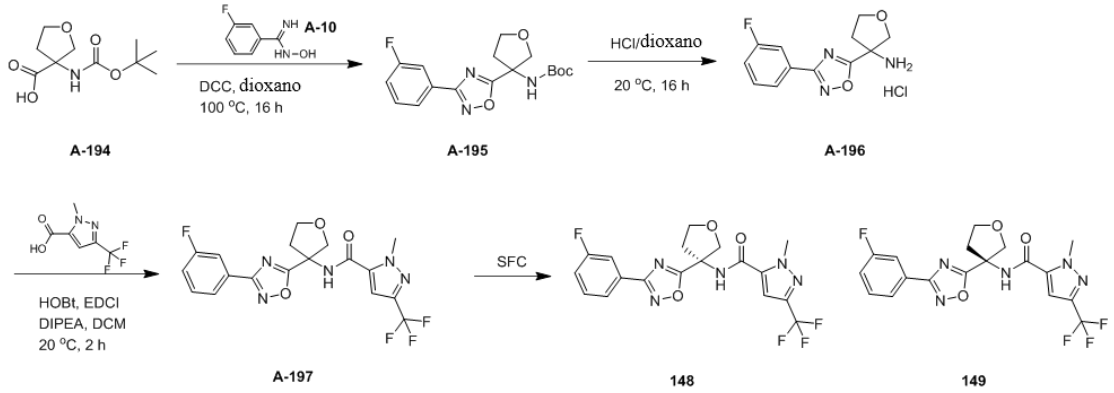

**A-192:** A una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acético (500 mg, 2,16 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió CDI (525,89 mg, 3,24 mmol) a 25 ºC y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 30 min. A continuación se añadió 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (399,93 mg, 2,59 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 horas y después se calentó hasta 110 ºC y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió y se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 %) para dar el producto (360 mg, 1,03 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,86 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 5,52 - 5,26 (m, 2H), 4,91 - 4,80 (m, 2H), 4,72 - 4,57 (m, 2H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

**A-193:** A una solución de N-[[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-(oxetan-3-il)metil]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,57 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (1,26 ml, 17,17 mmol) a 0 ºC. La mezcla se calentó después hasta 25 ºC y se agitó durante 30 min. La reacción se concentró para dar el producto crudo (207 mg) como un sólido. **LCMS** Rt = 0,68 min en cromatografía de 2,0 min, 5-95AB, MS ESI calc. Para $C_{12}H_{12}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 249,1, encontrada 249,6.

**147:** A una solución de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (165,92 mg, 0,85 mmol) y $Et_3N$ (0,28 ml, 1,99 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HATU (325,01 mg, 0,85 mmol) a 25 ºC y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 min. A continuación,

se añadió [3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-(oxetan-3-il)metanamina ácido 2,2,2-trifluoroacético (207 mg, 0,57 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge (150 mm x 25 mm x 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 40-70 % durante 10 min) para dar el producto (11,84 mg, 0,03 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 7,86 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,48 (dt, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,93 (t, 1H), 4,97 - 4,87 (m, 2H), 4,70 - 4,64 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,70 - 3,58 (m, 1H). **LCMS** Rt = 1,15 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{15}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 425,1, encontrada 426,1.

**Ejemplo 106. Síntesis de 148 y 149**




**A-195:** Una mezcla de ácido 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (200 mg, 1,3 mmol), ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)tetrahidrofuran-3-carboxílico (302,66 mg, 1,31 mmol) y DCC (534,58 mg, 2,6 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (10 ml). La capa orgánica combinada se diluyó con $NH_4Cl$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 30 %) para dar el producto (370 mg, 1,06 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 5,46 - 5,14 (m, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 3H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,50 (s, 1H), 1,52 - 1,35 (m, 9H).

**A-196:** Una mezcla de N-[3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]tetrahidrofuran-3-il]carbamato de terc-butilo (370 mg, 1,06 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (15 ml, 60 mmol) se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (350 mg) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,65 min en cromatografía de 2 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{13}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 250,1, encontrada 249,8.

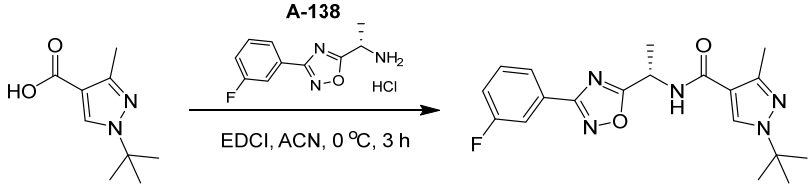
**A-197:** A una mezcla de clorhidrato de 3-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]tetrahidrofuran-3-amina (302 mg, 1,06 mmol), ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (205,18 mg, 1,06 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió EDCI (405,27 mg, 2,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 2 horas. La reacción se inactivó con la adición de $NH_4Cl$ (20 ml), después se extrajo con DCM (15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (15 ml x 2), se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 40 %) para dar el producto (100 mg, 0,23 mmol, 22 % de rendimiento) como un aceite. **RMN $^1$H**(400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,03 - 2,90 (m, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 1H).

**148 y 149:** La SFC analítica (Daicel CHIRALCEL OJ-3 (150 mm × 4,6 mm I.D., 3 µm), fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, mantener 5 % de B durante 1,5 min, régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC) mostró dos picos a 2,71 min y 3,02 min. El producto se separó mediante SFC (Daicel CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH; 38 ºC; 60 ml/min; 15 % de B; corrida de 9 min; 10 inyecciones, Rt del pico 1 = 6,16 min, Rt del pico 2 = 7,95 min) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como **148** (10,45 mg, 24,6 µmol, 10 % de rendimiento) (Rt = 2,71 min en SFC analítica) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como **149** (3,18 mg, 7,50 µmol, 3 % de rendimiento) (Rt = 3,02 min en SFC analítica) como un sólido.

**148: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,06 - 2,89 (m, 1H), 2,74 - 2,61 (m, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,32 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{16}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 426,1, encontrada 426,2.

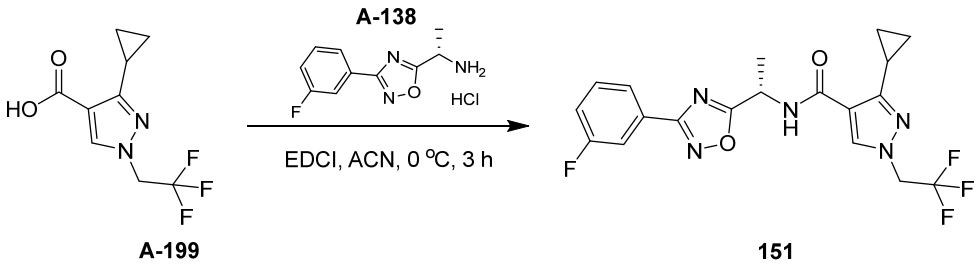
**149: RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 2H), 4,23 - 4,18 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,31 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{16}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 426,1, encontrada 426,1.

**Ejemplo 107. Síntesis de 150**




A una mezcla de ácido 1-terc-butil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,55 mmol) y EDCI (105,2 mg, 0,55 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (133,72 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó con la adición de HCl 1 N (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = $H_2O$ (TFA al 0,075 %) y B = $CH_3CN$; 45-70 % de B durante 7,5 min) para dar el producto (24,1 mg, 65,0 µmol, 12 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,32 (br d, 1H), 5,70 - 5,61 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,74 (d, 3H), 1,59 (s, 9H). **LCMS** $R_t$ = 1,23 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{23}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 372,2, encontrada 372,1.

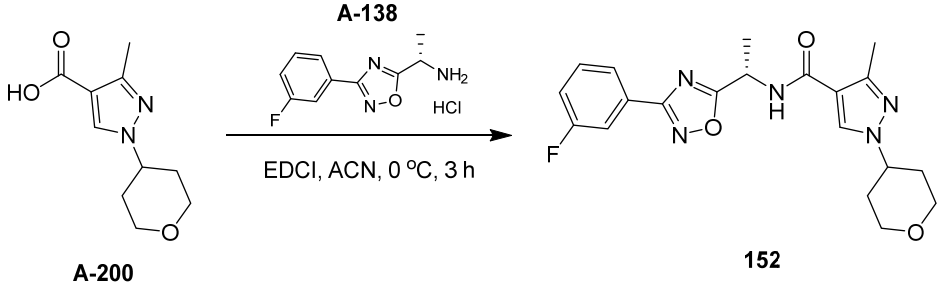
**Ejemplo 108. Síntesis de 151**




A una mezcla de ácido 3-ciclopropil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,43 mmol), EDCI (81,86 mg, 0,43 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (104,05 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (5 ml), después se extrajo con EtOAc (5 ml), y se concentró para dar el

producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = $H_2O$ (TFA al 0,075 %) y B = $CH_3CN$; 49-79 % de B durante 9 min) para dar el producto (4,3 mg, 10,1 mmol, 2 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (br d, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,70 (br d, 1H), 5,71 - 5,63 (m, 1H), 4,88 (q, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,76 (d, 3H), 1,33 - 1,26 (m, 2H), 1,00 - 0,86 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,28 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{18}F_4N_5O_2$ $[M+H]^+$ 424,1, encontrada 424,1.

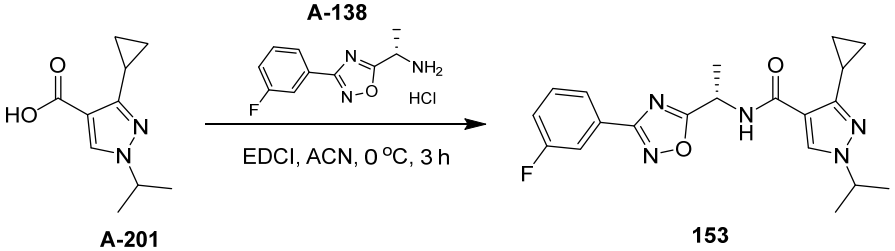
**Ejemplo 109. Síntesis de 152**




**A-200** **152**

A una mezcla de 3-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,45 mmol), EDCI (85,48 mg, 0,45 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (108,66 mg, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y la fase orgánica se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = $H_2O$ (TFA al 0,075 %) y B = $CH_3CN$; 43-68 % de B durante 7,5 min) para dar el producto (10,1 mg, 25,3 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,89 - 7,86 (m, 2H), 7,78 (td, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,33 (br d, 1H), 5,69 - 5,61 (m, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 2H), 3,54 (dt, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,16 - 1,99 (m, 4H), 1,74 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,13 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{23}FN_5O_3$ $[M+H]^+$ 400,2, encontrada 400,1.

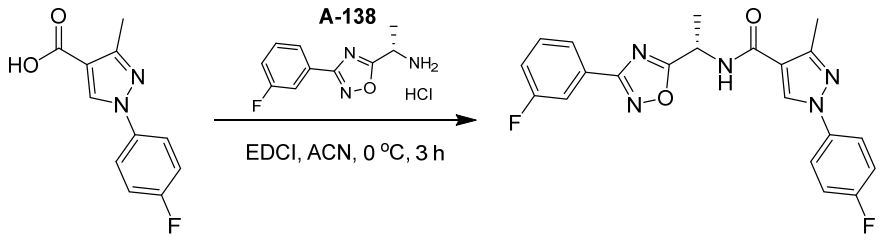
**Ejemplo 110. Síntesis de 153**




**A-201** **153**

A una mezcla de ácido 3-ciclopropil-1-isopropil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,51 mmol), EDCI (98,7 mg, 0,51 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (125,45 mg, 0,51 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y la fase orgánica se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = $H_2O$ (TFA al 0,075 %) y B = $CH_3CN$; 53-78 % de B durante 7,5 min) para dar el producto (15,4 mg, 39,9 µmol, 8 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,93 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (br d, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 5,73 - 5,65 (m, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,75 (d, 3H), 1,48 (d, 6H), 1,12 - 1,00 (m, 4H). **LCMS** $R_t$ = 1,28 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{23}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 384,2, encontrada 384,1.

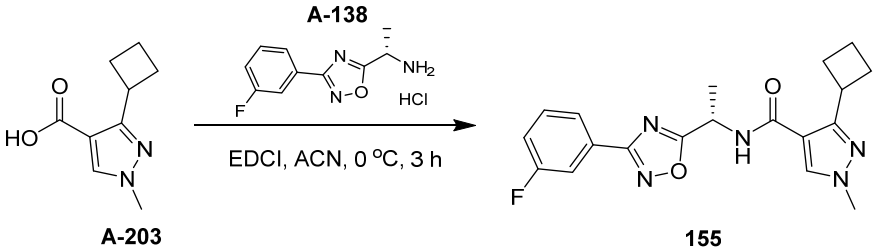
**Ejemplo 111. Síntesis de 154**




A-202 154

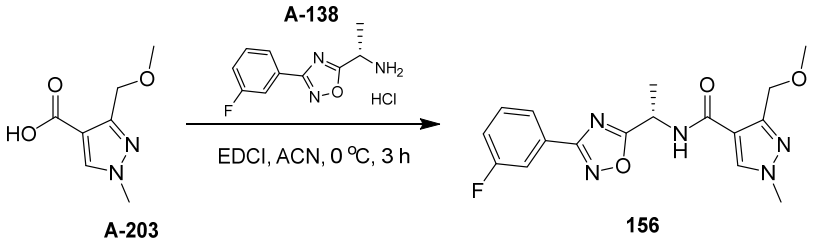
A una mezcla de ácido 1-(4-fluorofenil)-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,45 mmol), EDCI (87,06 mg, 0,45 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (110,66 mg, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó con la adición de HCl 1 N (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y la fase orgánica se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ (TFA al 0,075 %) y B = $CH_3CN$; 55-80 % de B durante 7,5 min) para dar el producto (8,1 mg, 19,7 µmol, 4 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,26 (s, 1H), 7,88 (td, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 3H), 6,44 (br d, 1H), 5,72 - 5,63 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,77 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,32 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{21}H_{18}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 410,1, encontrada 410,1.

**Ejemplo 112. Síntesis de 155**




A una mezcla de ácido 3-ciclobutil-1-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,55 mmol), EDCI (106,38 mg, 0,55 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (135,22 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y la fase orgánica se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ (TFA al 0,075 %) y B = $CH_3CN$; 45-70 % de B durante 7,5 min) para dar el producto (13,5 mg, 6,4 µmol, 6 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,89 (td, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,48 (dt, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,33 (br d, 1H), 5,66 - 5,58 (m, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 4H), 2,50 - 2,40 (m, 4H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,72 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,22 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{21}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 370,2, encontrada 370,1.

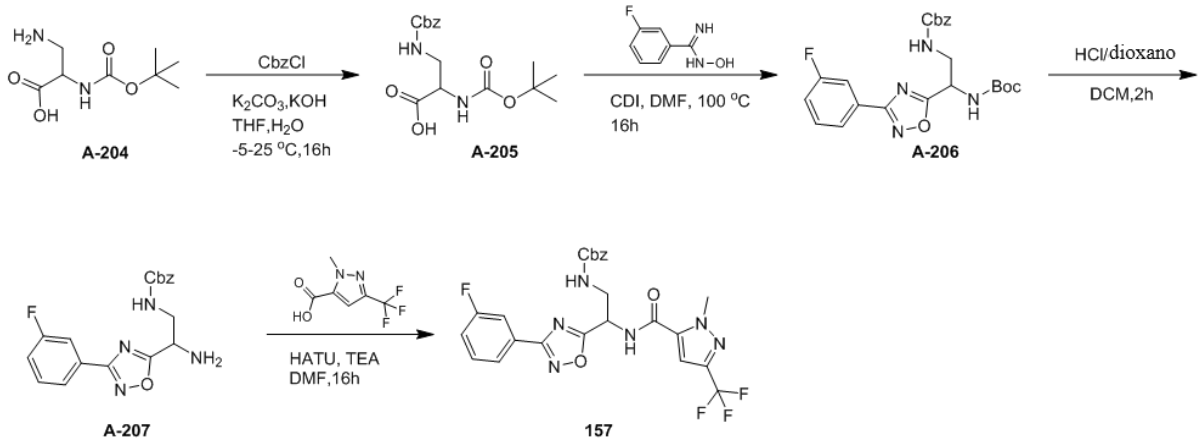
**Ejemplo 113. Síntesis de 156**




A una mezcla de ácido 3-(metoximetil)-1-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol), EDCI (112,65 mg, 0,59 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (143,19 mg, 0,59 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó con la adición de HCl 1 N (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y la fase orgánica se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ (TFA al 0,075 %) y B = $CH_3CN$; 39-69 % de B durante 9 min) para dar el producto (5,3 mg, 14,7 µmol, 2 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,78 (br d, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 5,68 - 5,59 (m, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 2H), 3,95

(s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,73 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,12 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{19}FN_5O_3$ $[M+H]^+$ 360,1, encontrada 360,1.

**Ejemplo 114. Síntesis de 157**



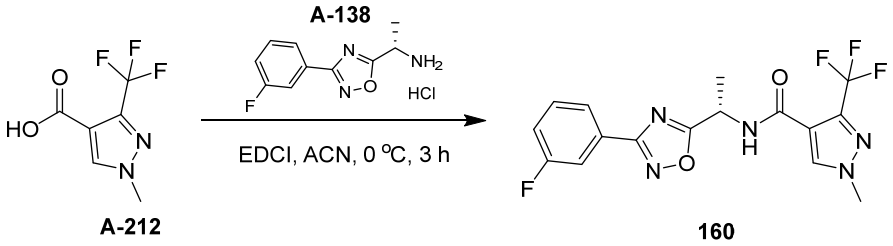

**A-205:** A la solución de ácido 3-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1 g, 4,9 mmol), $K_2CO_3$ (1,35 g, 9,79 mmol), KOH (0,27 g, 4,9 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) se le añadió carbonocloridato de bencilo (1,25 g, 7,35 mmol) gota a gota a -5 °C. La suspensión se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró parcialmente para eliminar el THF. El residuo se acidificó con ácido cítrico sólido hasta pH~4 y se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (1 g) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,78 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{22}N_2O_6$ $[M+Na]^+$ 361,2, encontrada 360,9.

**A-206:** Una mezcla de ácido 3-(benciloxicarbonilamino)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (900 mg, 2,66 mmol) y CDI (862,6 mg, 5,32 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos, después se añadió 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (819,99 mg, 5,32 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con $H_2O$ (50 ml) y después se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de silicona (EtOAc en PE = 0/1 a 1/5) para dar el producto (800 mg, 1,70 mmol, 64 % de rendimiento). **LCMS** $R_t$ = 1,33 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{23}H_{25}FN_4O_5$ $[M+Na]^+$479,2, encontrada 479,2.

**A-207:** Una solución de N-[2-(benciloxicarbonilamino)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (400 mg, 0,88 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un producto crudo (350 mg, 0,89 mmol) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 0,74 min en cromatografía de 1,5 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{18}FN_4O_3$ $[M+H]^+$357,1, encontrada 357,0.

**157:** A una solución de clorhidrato de N-[2-amino-2-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de bencilo (336 mg, 0,86 mmol), ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (182,64 mg, 0,94 mmol) y HATU (650,5 mg, 1,71 mmol) en DMF (4 ml) se añadió $Et_3N$ (0,59 ml, 4,28 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La reacción se inactivó con la adición de $NH_4Cl$ (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Gemini-NX (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_3H_2O$ al 0,04 % + $NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 38-68 % de B durante 8,5 minutos) para dar el producto (216,9 mg, 0,40 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400M Hz $CDCl_3$) $\delta_H$ = 9,46 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (br d, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,48 (dt, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 5H), 5,44 (q, 1H), 5,06 - 4,94 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,82 (td, 1H), 3,65 (td, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,39 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{24}H_{21}F_4N_6O_4$ $[M+H]^+$533,2, encontrada 533,1.

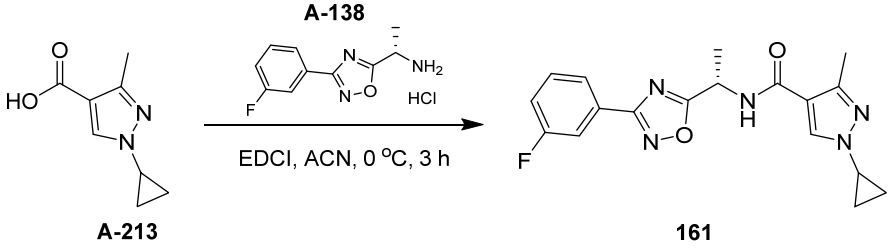
**Ejemplo 116. Síntesis de 160**




A una mezcla de ácido 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,52 mmol), EDCI (98,76 mg, 0,52 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (125,53 mg, 0,52 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó con la adición de HCl 1 N (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó parcialmente mediante HPLC preparativa (Boston Green ODS (150 mm x 30 mm, 5 µm) A = $H_2O$ (TFA al 0,075 %) y B = $CH_3CN$; 55-75 % de B

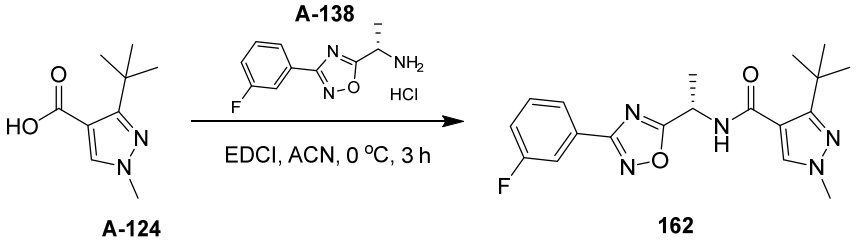
durante 7 min) para dar el producto impuro. El producto impuro se trituró con *n*-hexano:DCM (10:1, 2 ml) para dar el producto (5,0 mg, 13,0 µmol, 2 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,00 (s, 1H), 7,88 (br d, 1H), 7,78 (br d, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,75 (br s, 1H), 5,64 - 5,55 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,74 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,18 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{14}F_4N_5O_2$ $[M+H]^+$ 384,1, encontrada 384,1.

**Ejemplo 117. Síntesis de 161**




A una mezcla de ácido 1-ciclopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,60 mmol) y EDCI (115,36 mg, 0,60 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (124,68 mg, 0,51 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó con la adición de HCl 1 N (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 35-65 % de B durante 10 min) para dar el producto (18,6 mg, 52,3 µmol, 8 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,30 (br d, 1H), 5,68 - 5,59 (m, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,73 (d, 3H), 1,15 - 1,09 (m, 2H), 1,08 - 1,02 (m, 2H). **LCMS** $R_t$ = 1,16 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 356,1, encontrada 356,1.

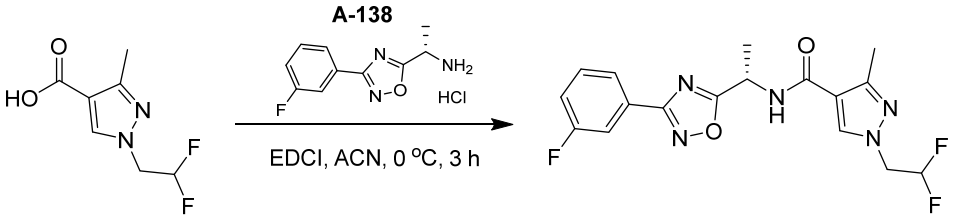
**Ejemplo 118. Síntesis de 162**




A una mezcla de ácido 3-terc-butil-1-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,55 mmol) y EDCI (105,2 mg, 0,55 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (113,71 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó

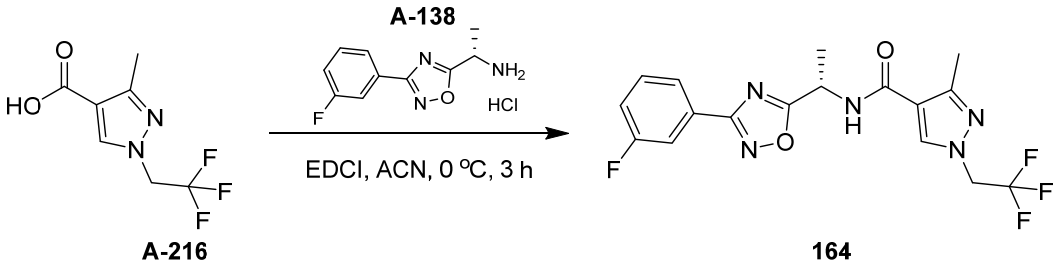
a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó con la adición de HCl 1 N (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Gemini-NX (150 mm x 30 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_3H_2O$ al 0,04 % + $NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 43-73 % de B durante 8,5 minutos) para dar el producto (28,5 mg, 76,6 µmol, 14 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,87 (td, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,26 (br d, 1H), 5,62 - 5,54 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,72 (d, 3H), 1,42 (s, 9H). **LCMS** $R_t$ = 1,26 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{23}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 372,2, encontrada 372,1.

**Ejemplo 119. Síntesis de 163**



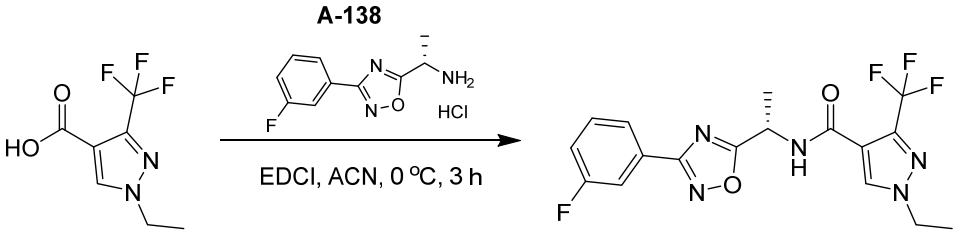

A una mezcla de ácido 1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,53 mmol) y EDCI (100,82 mg, 0,53 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (128,15 mg, 0,53 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó con la adición de HCl 1 N (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = $H_2O$ ($NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 30-60 % de B durante 10 min) para dar el producto (16,9 mg, 44,7 µmol, 8 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,89 - 7,86 (m, 2H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,34 (br d, 1H), 6,26 - 5,96 (m, 1H), 5,68 - 5,59 (m, 1H), 4,42 (dt, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,74 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,18 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{17}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 380,1, encontrada 380,0.

**Ejemplo 120. Síntesis de 164**



A una mezcla de ácido 3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,48 mmol), EDCI (92,1 mg, 0,48 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (117,07 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (5 ml) y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Green ODS (150 mm x 30 mm, 5 µm); A = $H_2O$ (TFA al 0,075 %) y B = $CH_3CN$; 53-73 % de B durante 8 min) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó mediante TLC preparativa (PE:EtOAc = 3:1) para dar el producto (8,25 mg, 20,8 µmol, 4 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,93 (s, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,48 (dt, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,37 (br d, 1H), 5,68 - 5,60 (m, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 3H), 1,75 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,21 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{16}F_4N_5O_2$ $[M+H]^+$ 398,1, encontrada 398,0.

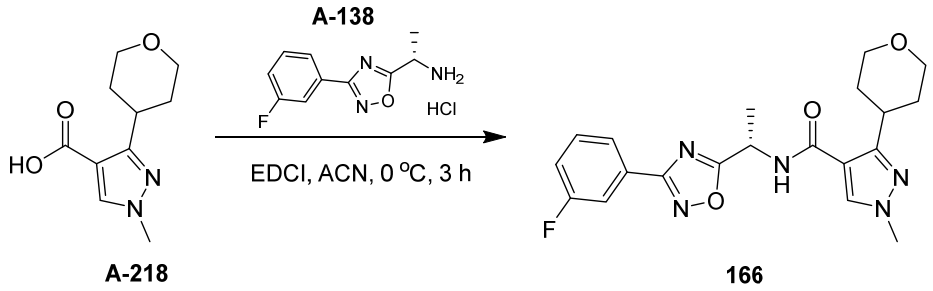
**Ejemplo 121. Síntesis de 165**




A-217 165

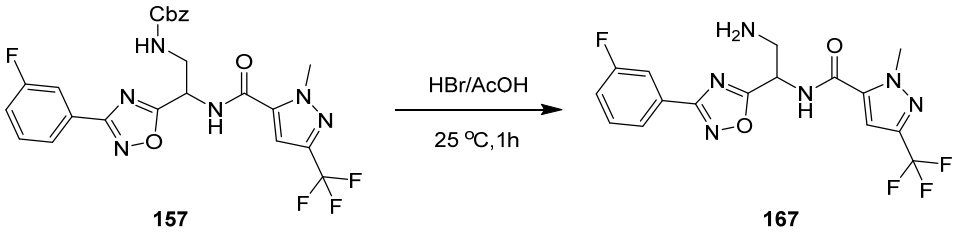
A una mezcla de ácido 1-etil-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,48 mmol), EDCI (92,1 mg, 0,48 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (117,07 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 3 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge (150 mm x 25 mm, 5 µm); A = $H_2O$ ($NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 40-70 % de B durante 10 min) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc = 3:1) para dar el producto (4,7 mg, 11,9 µmol, 2 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (br d, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 6,76 (br s, 1H), 5,65 - 5,55 (m, 1H), 4,25 (q, 2H), 1,74 (d, 3H), 1,55 (t, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,25 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{16}F_4N_5O_2$ $[M+H]^+$ 398,1, encontrada 398,0.

**Ejemplo 122. Síntesis de 166**




A una mezcla de ácido 1-metil-3-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,48 mmol), EDCI (91,19 mg, 0,48 mmol) en $CH_3CN$ (3 ml) se le añadió clorhidrato de (1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (115,91 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 µm); A = $H_2O$ (TFA al 0,075 %) y B = $CH_3CN$; 37-62 % de B durante 7,5 min), después el producto se volvió a disolver en $CH_2Cl_2$ (5 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (11,4 mg, 28,5 µmol, 6 % de rendimiento) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,87 (td, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,24 (br d, 1H), 5,66 - 5,57 (m, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 4H), 1,72 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,12 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{23}FN_5O_3$ $[M+H]^+$ 400,2, encontrada 400,1.

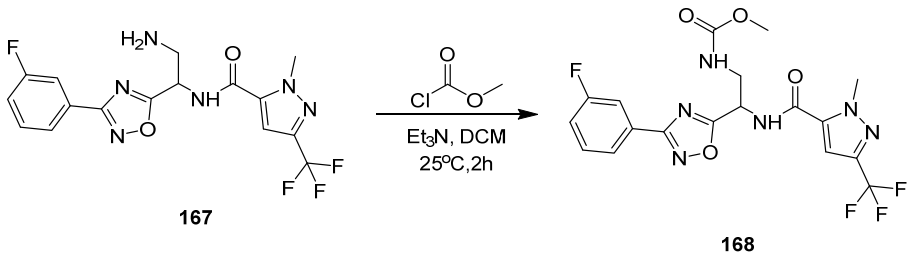
**Ejemplo 123. Síntesis de 167**




A una mezcla de N-[2-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonilo]amino]etil]carbamato de bencilo (500 mg, 0,94 mmol) en HBr/AcOH (0,5 ml, 33 %) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Green ODS (150 mm x 30 mm, 5 µm); A = $H_2O$ (TFA al 0,075 %) y B = $CH_3CN$; 33-63 % de B durante 7 min) para dar el producto (123,9 mg, 0,31 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 1,03 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{15}F_4N_6O_2$ $[M+H]^+$399,1, encontrada 399,0.

**RMN $^1$H** (400 MHz, DMSO-$d_6$) $\delta_H$ = 7,87 (d, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 5,29 (t, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,26 - 3,08 (m, 2H).

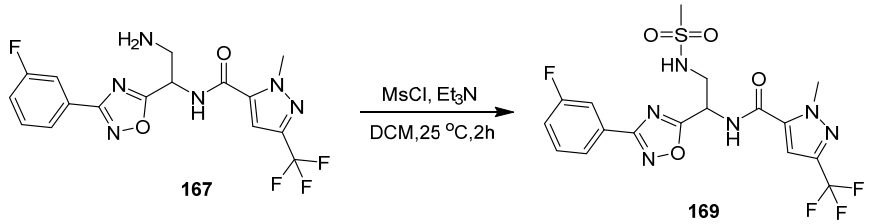
**Ejemplo 124. Síntesis de 168**




167 168

A una solución de N-[2-amino-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (180 mg, 0,45 mmol) y $Et_3N$ (0,19 ml, 1,36 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió carbonocloridato de metilo (42,71 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 horas. La reacción se inactivó con $NH_4Cl$ (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Green ODS (150 mm x 30 mm, 5 µm); A = $H_2O$ (TFA al 0,075 %) y B = $CH_3CN$; 53-83 % de B durante 9 min) para dar el producto (10,82 mg, 23,7 µmol, 5 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 1,26 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{17}F_4N_6O_4$ $[M+H]^+$457,1, encontrada 457,0. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 8,36 (br d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (td, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,23 (dt, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,49 (br d, 1H), 5,24 (br s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,98 - 3,83 (m, 2H), 3,75 (s, 3H).

**Ejemplo 125. Síntesis de 169**

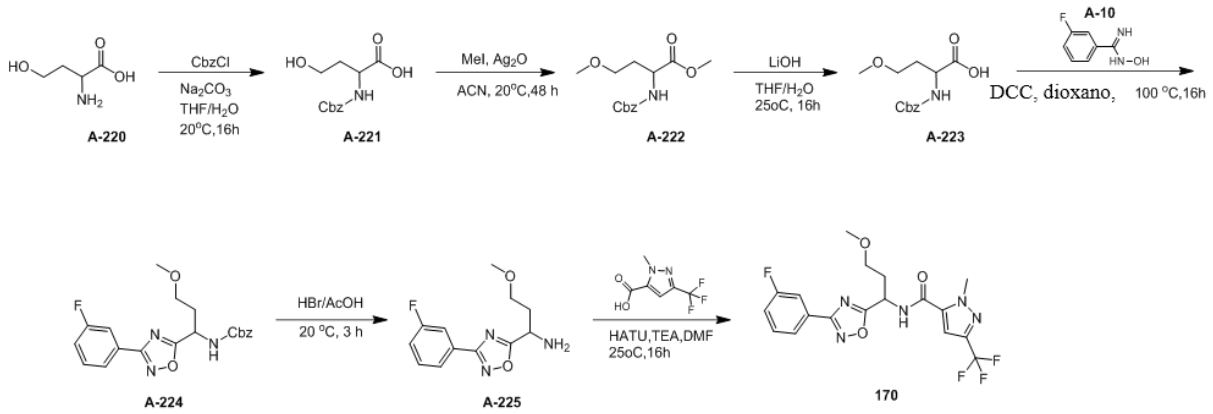



167 169

A una solución de N-[2-amino-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (60 mg, 0,15 mmol) y $Et_3N$ (0,06 ml, 0,45 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (34,51 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 2 horas. La reacción se inactivó con $NH_4Cl$ (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC

preparativa (Waters XBridge (150 mm x 25 mm, 5 µm); A = $H_2O$ ($NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 40-67 % de B durante 9 min) para dar el producto (9,54 mg, 19,7 µmol, 13 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS** $R_t$ = 1,23 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{17}F_4N_6O_4S$ $[M+H]^+$477,1, encontrada 477,0. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,87 (d, 1H), 7,77 (td, 1H), 7,62 (br d, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,61 - 5,55 (m, 1H), 5,13 (br t, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 1H), 3,09 (s, 3H).

**Ejemplo 126. Síntesis de 170**




**A-221:** A una solución de carbonocloridato de bencilo (8,93 g, 52,34 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a 0 ºC se le añadió ácido 2-amino-4-hidroxi-butanoico (5 g, 41,97 mmol) en agua (200 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 horas y después se añadió en porciones $NaHCO_3$ (9,99 g, 118,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 ºC durante 16 horas. La mezcla se lavó con EtOAc (50 ml x 2). La capa acuosa se acidificó hasta pH 2 con HCl (1 N) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo (9,68 g) como un aceite. **LCMS** Rt = 0,64 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{12}H_{16}NO_5$ $[M+H-44]^+$ 210,1, encontrada 210,1.

**A-222:** A una solución de ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-4-hidroxi-butanoico (3 g, 10,36 mmol) en MeCN (60 ml) a 0 ºC se le añadió $Ag_2O$ (12,01 g, 51,82 mmol) seguido de $CH_3I$ (9,68 ml, 155,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 20 ºC durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con EtOAc (50 ml x 2) y el filtrado se concentró para dar el producto. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM en PE = 0 % a 50 %) para dar el producto (1,25 g, 2 mmol, 22 % de rendimiento) como un

aceite. **LCMS** Rt = 2,1 min en cromatografía de 4 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{14}H_{20}NO_5$ $[M+H]^+$ 282,13, encontrada 281,9.

**A-223:** A una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-4-metoxi-butanoato de metilo (2,78 g, 9,88 mmol) en THF (28 ml) y agua (28 ml) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (1,24 g, 29,65 mmol). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se lavó con EtOAc (10 ml x 2). La capa acuosa se acidificó hasta pH ~2 con HCl (1 N) y después se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo (780 mg) como un aceite. **LCMS** Rt = 1,76 min en cromatografía de 4 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{13}H_{18}NO_5$ $[M+H]^+$ 268,11, encontrada 267,9.

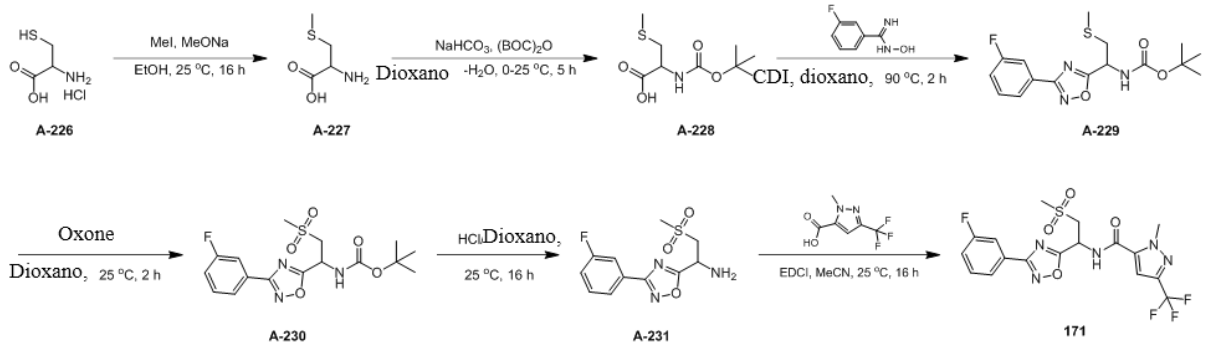
**A-224:** Una mezcla de ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-4-metoxi-butanoico (780 mg, 2,92 mmol), 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (494,81 mg, 3,21 mmol) y DCC (601,17 mg, 2,92 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 100 ºC durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM en PE = 0 % a 40 %) para dar el producto (720 mg, 1,13 mmol, 39 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** Rt = 0,91 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{20}H_{21}FN_3O_4$ $[M+H]^+$ 386,14, encontrada 386,2.

**A-225:** A una solución de N-[1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metoxipropil]carbamato de bencilo (230 mg, 0,60 mmol) en ácido acético (6 ml) se le añadió HBr/AcOH (0,5 ml, 33 %). A continuación, la mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 hora. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (200 mg, 0,62 mmol) como un aceite. **LCMS** Rt = 0,67 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{12}H_{15}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 252,1, encontrada 252,0.

**170:** A una solución de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (265 mg, 0,14 mmol), $Et_3N$ (0,06 ml, 0,46 mmol) y HATU (69,21 mg, 0,18 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió 1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-metoxi-propan-1-amina (200 mg, 0,09 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se diluyó con $H_2O$ (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge (150 mm x 25 mm, 5 µm); A = $H_2O$ ($NH_4HCO_3$ 10 mM) y B = $CH_3CN$; 43-73 % de B durante 10 min) para dar el producto (22,83 mg, 0,05

mmol) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,47 (dt, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,67 - 5,58 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H). **LCMS** Rt = 1,35 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{18}H_{18}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 428,13, encontrada 428,0.

**Ejemplo 127. Síntesis de 171**




**A-227:** A una mezcla de clorhidrato de ácido 2-amino-3-sulfanil-propanoico (3 g, 19,03 mmol, 1,00 eq) en metanol (20 ml) se le añadió NaOMe (4,11 g, 76,13 mmol, 4,00 eq) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 1 hora y después se añadió MeI (4,05 g, 28,55 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de $N_2$. Se añadió éter isopropílico (100 ml) y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con etanol frío y se secó para dar el producto (3 g) como un sólido. RMN **$^1$H** (400 MHz, $D_2O$) 3,93 - 3,85 (m, 1 H), 3,10 - 2,40 (m, 2 H), $\delta_H$ = 2,13 (s, 3 H).

**A-228:** A una mezcla de ácido 2-amino-3-metilsulfanilpropanoico (2 g, 14,8 mmol, 1 eq) y $NaHCO_3$ (4,97 g, 59,18 mmol, 4 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) y $H_2O$ (5 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,46 g, 29,59 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (2,7 g). **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 10,42 - 11,05 (m, 1 H) 5,30 - 5,61 (m, 1 H) 4,13 - 4,64 (m, 1 H) 2,69 - 3,08 (m, 2 H) 2,09 (s, 3 H) 1,32 - 1,43 (m, 9 H).

**A-229:** A una mezcla de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilsulfanilpropanoico (500 mg, 2,12 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió CDI (1,37 g, 8,5 mmol, 4 eq) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 30 min y después se añadió 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (655,08 mg, 4,25 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de N2. La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 2 horas en atmósfera de $N_2$. Después de enfriar hasta 25 °C, la mezcla se extrajo con

EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (290 mg).**LCMS** $R_t$ = 1,01 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{12}H_{12}FN_3O_3S$ $[M-56+H]^+$ 297,9, encontrada 297,9.

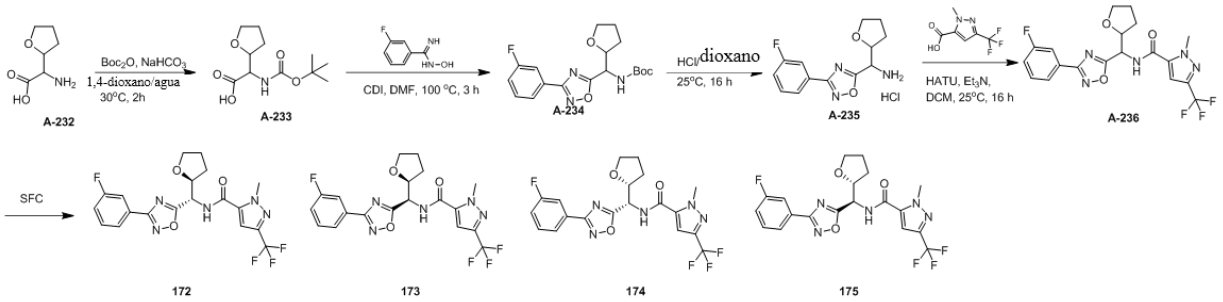
**A-230:** A una mezcla de N-[1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilsulfanil-etil]carbamato de terc-butilo (290 mg, 0,82 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (2 ml) se le añadió oxone (1 g, 1,64 mmol) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 horas. A continuación la mezcla se concentró y el residuo se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $NaSO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (330 mg). **LCMS** $R_t$ = 0,92 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{20}FN_3O_5S$ Na $[M+Na]^+$ 408,0, encontrada 408,0.

**A-231:** Una mezcla de N-[1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilsulfonil-etil]carbamato de terc-butilo (330 mg, 0,86 mmol) en HCl 4 M/1,4-dioxano (3 M, 6 ml) se agitó a 25 ºC en atmósfera de $N_2$ durante 16 horas para dar una mezcla. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (300 mg). **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 9,24 - 9,68 (m, 2 H) 7,86 - 7,92 (m, 1 H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 7,64 - 7,73 (m, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 1 H) 5,31 - 5,60 (m, 1 H) 4,08 - 4,18 (m, 2 H) 3,18 - 3,27 (m, 3 H).

**171:** A una mezcla de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,53 mmol, 1 eq) en MeCN (5 ml) se le añadió EDCI (302,38 mg, 1,58 mmol, 3 eq) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 5 min y después se le añadió 1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-metilsulfonil-etanamina (153 mg, 0,79 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas en atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La frase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo, el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE, 0 % a 10 %) para dar el producto (110 mg). El producto impuro se trituró en n-hexano (5 ml) para dar el producto (86,28 mg, 0,19 mmol). RMN **$^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,84 - 7,95 (m, 1 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,43 - 7,66 (m, 2 H) 7,23 - 7,27 (m, 1 H) 6,90 - 7,06 (m, 1 H) 5,83 - 6,09 (m, 1 H) 4,19 - 4,28 (m, 3 H) 4,05 - 4,15 (m, 1 H) 3,84 - 3,96 (m, 1 H) 2,98 - 3,09 (m, 3 H). **LCMS** $R_t$ = 1,26 min en

cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{16}F_4N_5O_4S$ $[M+H]^+$ 462,0, encontrada 462,0.

**Ejemplo 128. Síntesis de 172, 173, 174 y 175**




**A-233:** A una solución de ácido 2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-acético (300 mg, 2,07 mmol) y $NaHCO_3$ (434,06 mg, 5,17 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se le añadió $Boc_2O$ (676,58 mg, 3,1 mmol) a 25 ºC. La mezcla se agitó a 30 ºC durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se acidificó con ácido cítrico al 30 % hasta pH ~2 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (500 mg) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 5,24 (d, 1H), 4,47 - 4,26 (m, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 1H), 2,15 - 1,88 (m, 4H), 1,46 (d, 9H).

**A-234:** A una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-tetrahidrofuran-2-il-acético (400 mg, 1,63 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se le añadió CDI (528,89 mg, 3,26 mmol) y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 30 min. A continuación se añadió 3-fluoro-N-hidroxi-benzamidina (301,66 mg, 1,96 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a 25 ºC durante 3 horas y después se agitó a 100 ºC durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 %) para dar el producto (320 mg, 0,80 mmol, 49 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** Rt = 0,92 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB MS ESI calc. para $C_{14}H_{15}FN_3O_4$ $[M\text{-}tBu+H]^+$ 308,16, encontrada 308,2.

**A-235:** A N-[[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-tetrahidrofuran-2-il-metil]carbamato de terc-butilo (320 mg, 0,88 mmol) se le añadió HCl 4 M/1,4 dixoano (5 ml, 20 mmol) a 25 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo (263 mg) como un sólido.**LCMS** Rt = 0,75 min

en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{13}H_{15}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 264,11, encontrada 263,9.

**A-236:** A una solución de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (204,39 mg, 1,05 mmol) y TEA (0,43 ml, 3,07 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HATU (500,47 mg, 1,32 mmol) a 25 ºC. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 15 min y después se le añadió clorhidrato de [3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-tetrahidrofuran-2-il-metanamina (263 mg, 0,88 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 20 %) para dar el producto, una mezcla de 4 diastereómeros (260 mg, 0,58 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** Rt = 1,02 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{18}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 440,1, encontrada 440,0.

**172, 173, 174 y 175:** SFC analítica: Análisis por SFC (Phenomenex Cellulose-2 (100 mm × 4,6 mm, 3 µm); fase móvil: A: $CO_2$ B: metanol (DEA al 0,05 %); gradiente: del 5 % al 40 % de B en 4 min y mantener 40 % durante 2,5 min, después 5 % de B durante 1,5 min; régimen de flujo: 2,8 ml/min, temperatura de la columna: 35 ºC; **ABPR**: 1500 psi). Mostró cuatro picos a = 1,56 min, 1,64 min, 2,04 min y 2,27 min). Los isómeros se separaron parcialmente mediante SFC (Phenomenex Cellulose-2 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = MeOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 35 ºC; 60 ml/min; 15 % de B; corrida de 11 min; 150 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,4 min, pico 2 = 5,3 min, pico 3 = 7,4 min y pico 4 = 9,2 min) Los estereoisómeros 1 y 2 se asignaron aleatoriamente como **172** y **173** (65 mg) (Rt = 1,56 y 1,64 min en SFC analítica) como un sólido, y el estereoisómero isómero 3, asignado aleatoriamente como **174** (32,25 mg, 0,074 mmol) (Rt = 2,04 min en SFC analítica) como un sólido y el estereoisómero 4, asignado aleatoriamente como **175** (50 mg, impuro) como un sólido. **175** (50 mg, impuro) se purificó adicionalmente mediante SFC (Phenomenex Cellulose-2 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = MeOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 35 ºC; 60 ml/min; 15 % de B; corrida de 11 min; 80 inyecciones, Rt = 9,2 min) para dar el isómero 4 (26,86 mg, 0,06 mmol) (Rt = 2,27 min en SFC analítica) como un sólido. Separación para los estereoisómeros 1 y 2 (que se asignaron aleatoriamente como **172**y **173**)

Análisis por SFC (Daicel CHIRALPAK AD-3 (150 mm × 4,6 mm, 3 µm) fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %); gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al

5 % de B en 0,5 min, mantener 5 % de B durante 1,5 min; régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de la columna: 35 $^{o}$C). Mostró dos picos a = 1,94 min y 2,39 min). La mezcla de isómeros 1 y 2 se separó mediante SFC (Phenomenex Amylose-1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = $NH_3H_2O$ EtOH al 0,1 %; 35 $^{o}$C; 50 ml/min; 15 % de B; corrida de 9 min; 80 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,7 min y pico 2 = 6,6 min) para dar el isómero 1, asignado aleatoriamente como **173** (28,78 mg, 0,065 mmol) (Rt = 1,94 min en SFC analítica) como un sólido, y el isómero 2, asignado aleatoriamente como **172** (28,63 mg, 0,065 mmol) (Rt = 2,39 min en SFC analítica) como un sólido.

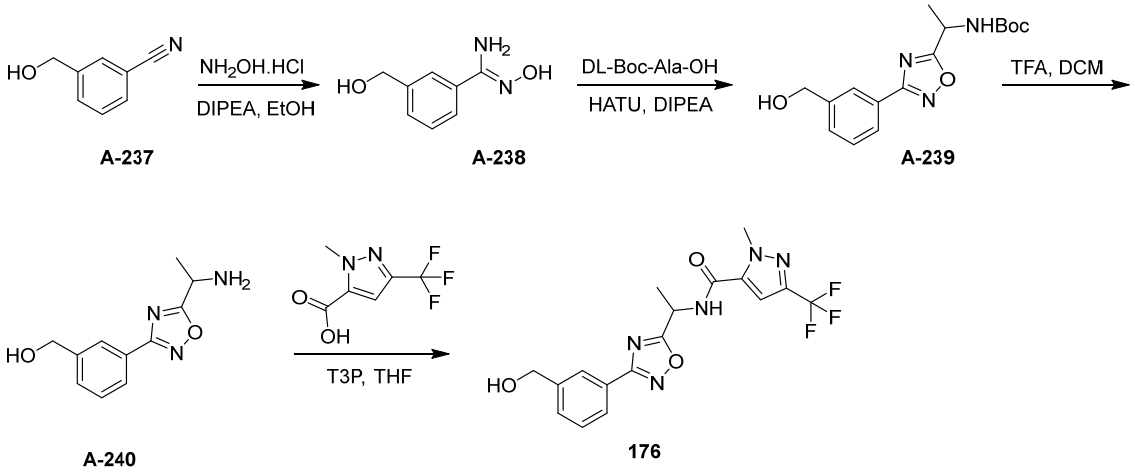
**172: RMN $^{1}$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,58 (dd, 1H), 4,44 – 4,39 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 1H). **LCMS** $R_t$ = 1,36 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{18}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 440,1, encontrada 439,9.

**173: RMN $^{1}$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,88 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,58 (dd, 1H), 4,56 - 4,52 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 1H).**LCMS** $R_t$ = 1,37 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{18}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 440,1, encontrada 439,9.

**174: RMN $^{1}$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,88 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,59 (dd, 1H), 4,56 - 4,52 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 1H).**LCMS** $R_t$ = 1,36 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{18}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 440,1, encontrada 439,9.

**175: RMN $^{1}$H** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H$ = 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,59 (dd, 1H), 4,44 - 4,39 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,72 - 1,63 (m, 1H).**LCMS** $R_t$ = 1,35 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{18}F_4N_5O_3$ $[M+H]^+$ 440,1, encontrada 440,0.

**Ejemplo 129. Síntesis de 176**




**Síntesis de N'-hidroxi-3-(hidroximetil)bencimidamida (A-238)**

A una solución agitada de 3-(hidroximetil)benzonitrilo (2,0 g, 14,72 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,56 g, 36,8 mmol) y DIPEA (6,14 ml, 44,16 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró para producir el compuesto **A-238** (1,47 g). El compuesto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (1-(3-(3-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-239)**

A una solución agitada de compuesto **A-238** (1,47 g, 8,86 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió DL-Boc-alanina (1,68 g, 8,86 mmol), DIPEA (1,85 ml, 13,29 mmol) y HATU (5,05 g, 13,29 mmol) a 10 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y después se calentó hasta 110 ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera ((2 x 20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 25 %/PE para producir el compuesto **A-239** (1,61 g, 5,05 mmol, 57 % de rendimiento). RMN **$^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 7,99 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 5,39 (t, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,59 (d, 2H), 1,52 (d, 3H), 1,41 (s, 9H).

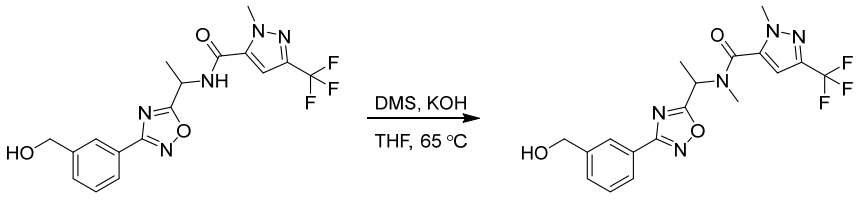
**Síntesis de (3-(5-(1-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanol (A-240)**

A una solución agitada del compuesto **A-239** (1,61 g, 5,05 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TFA (1,85 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución de $NaHCO_3$ al 10 % (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró para producir el compuesto **A-240** (0,71 g). El compuesto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de N-(1-(3-(3-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (176)**

A una solución de ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (500 mg, 2,52 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió el compuesto **A-240** (663 mg, 3,03 mmol) seguido de TEA (1,05 ml, 7,57 mmol) y T3P (50 % en acetato de etilo, 3,0 ml, 5,05 mmol) a 10 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc al 40 %/éter de petróleo para producir **176** (430 mg, 1,08 mmol, 43 % de rendimiento) como un líquido. **HPLC**: Rt 4,19 min, 99,8 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm); Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 396,2 (M+H), Rt 2,03 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm, Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. RMN **$^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 9,52 (brs, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 5,44 (brs, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 1,73 (d, 3H).

**Ejemplo 130. Síntesis de 177**

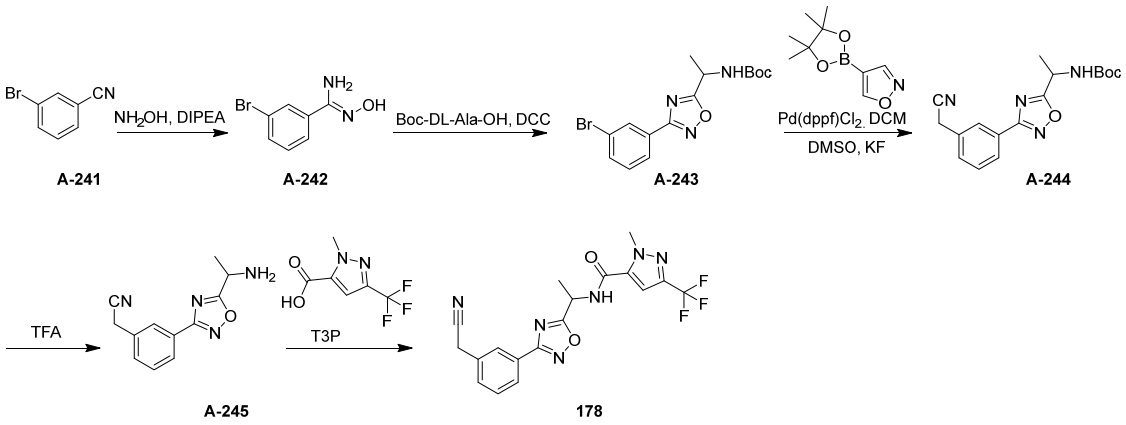



176 177

**Síntesis de N-(1-(3-(3-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-N,1-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (177)**

A una solución agitada de compuesto **176** (150 mg, 0,38 mmol) en THF (9,0 ml) se le añadió sulfato de dimetilo (95 mg, 0,76 mmol) y KOH (64 mg, 1,14 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 65 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc al 50 %/PE para producir **177** (38 mg, 0,092 mmol, 24 % de rendimiento) como un líquido. **HPLC**: Rt 4,31 min, 99,8 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 410,2 (M+H), Rt 1,96 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm, Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. RMN **$^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 8,01 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,22 y 7,09 (s, 1H), 5,90 y 5,59 (m, 1H), 5,39 (t, 1H), 4,61-4,57 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,08 y 2,93 (s, 3H), 1,76 (d, 3H).

**Ejemplo 131. Síntesis de 178**




**Síntesis de 3-bromo-N'-hidroxibencimidamida (A-242)**

A una solución de 3-bromobenzonitrilo (10 g, 55,25 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (11,45 g, 164,82 mmol) seguido de DIPEA (29,25 ml, 164,82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir el compuesto **A-242** (10 g). Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (1-(3-(3-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-243)**

A una solución de compuesto **A-242** (2,0 g, 9,3 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadió ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1,76 g, 9,3 mmol) seguido de DCC (2,1 g, 10,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 25 %/PE para producir el compuesto **A-243** (1,3 g, 3,54 mmol, 38 % de rendimiento). **LCMS**: 366,0 (M-H) y 368,1 (M+2-H). Rt 2,73 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**.**

**Síntesis de (1-(3-(3-(cianometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-244)**

A un vial con tapón de rosca de PTFE que contiene 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (0,83 g, 4,24 mmol) y compuesto **A-243** (1,3 g, 3,54 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió KF (0,62 g, 10,59 mmol) y agua (0,19 ml, 10,62 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (0,29 g, 0,35 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre Celite. El filtrado se trató con solución saturada de NaCl (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se recogió en metanol (10 ml) y se añadió KF (0,62 g, 10,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró, el residuo se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 20 %/PE para producir el compuesto **A-244** (242 mg, 0,74 mmol, 20 % de rendimiento). **LCMS**: 327,1 (M-H), Rt 2,20 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm. Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de 2-(3-(5-(1-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetonitrilo (A-245)**

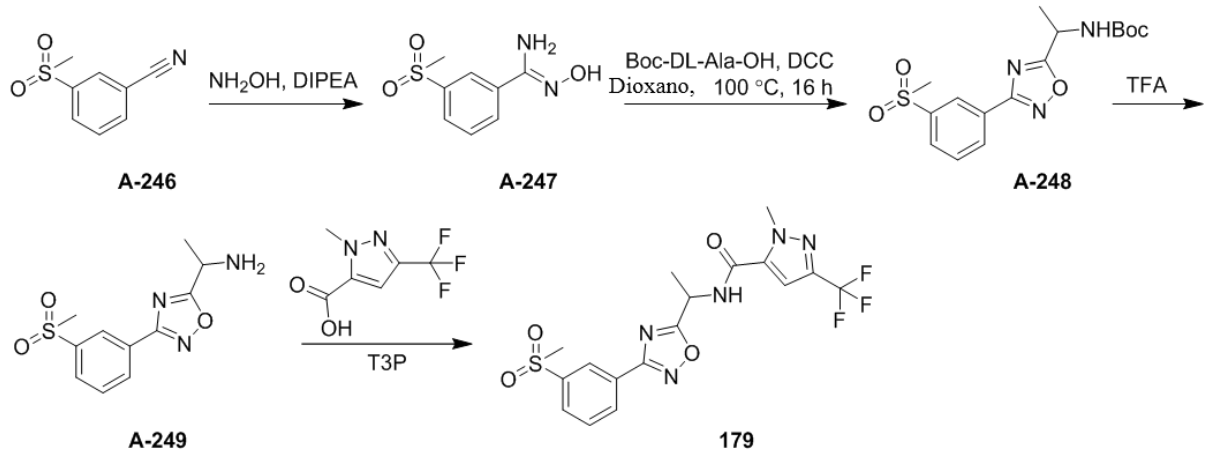
A una solución agitada del compuesto **A-244** (120 mg, 0,37 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (0,5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. La mezcla se concentró a presión

reducida y se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (10,0 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir el compuesto **A-245** (66 mg). Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de N-(1-(3-(3-(cianometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (178)**

A una solución agitada de ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (62 mg, 0,32 mmol) en THF (10 ml) se le añadió T3P (0,35 ml, 0,58 mmol) y TEA (0,12 ml, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió el compuesto **A-245** (66 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 45 %/PE para producir **178** (26 mg, 0,06 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 4,78 min, 98,4 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 405,1 (M+H), Rt 2,41 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. RMN **$^1$H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8,09-8,07 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,67-5,59 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 1,79 (d, 3H).

**Ejemplo 132. Síntesis de 179**




**Síntesis de N'-hidroxi-3-(metilsulfonil)bencimidamida (A-247)**

A una solución de 3-metilsulfonilbenzonitrilo (**A-246**, 1,0 g, 5,52 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,15 g, 16,56 mmol) y DIPEA (2,94 ml,

16,56 mmol). La mezcla de reacción se calentó después hasta 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto **A-247** (0,6 g). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (1-(3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-248)**

A una solución de compuesto **A-247** (0,6 g, 2,8 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (0,77 g, 4,05 mmol) y DCC (846,15 mg, 4,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 20 %/PE para producir el compuesto **A-248** (0,5 g, 1,35 mmol, 48 % de rendimiento). **LCMS**: 366,1 (M-H), Rt 2,05 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de 1-(3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-249)**

A una solución agitada del compuesto **A-248** (300 mg, 0,81 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (0,5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró y se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto **A-249** (200 mg). El compuesto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

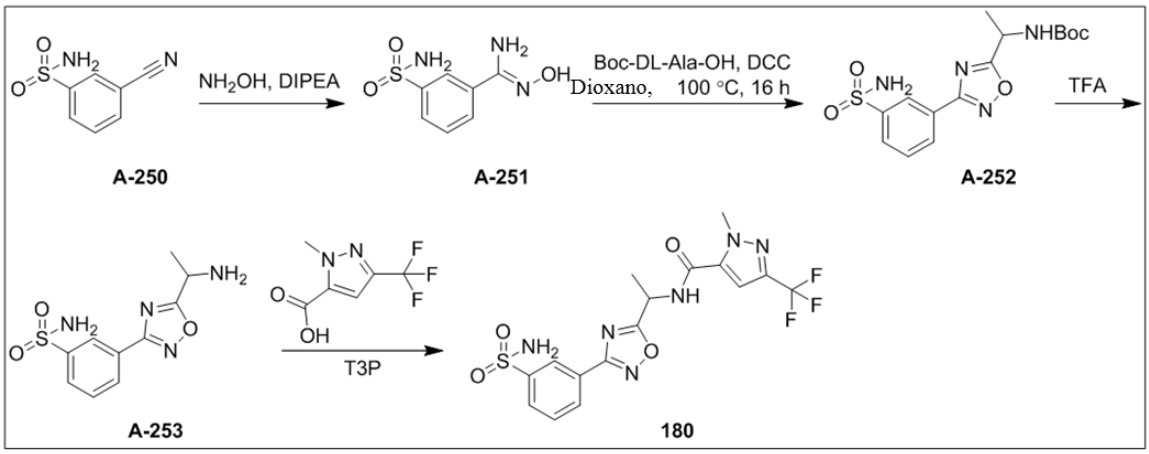
**Síntesis de 1-metil-N-(1-(3-(3-(metilsulfonil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (179)**

A una solución agitada de ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (160 mg, 0,82 mmol) en THF se le añadió T3P (1,33 ml, 2,24 mmol) y trietilamina (0,52 ml, 3,74 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se le añadió el compuesto **A-249** (200 mg, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con

EtOAc (2 x 25 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 35 %/PE para producir **179** (120 mg, 0,27 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido.**HPLC**: Rt 4,43 min, 99,8 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm

Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min; **LCMS**: 444,0 (M+H), Rt 2,12 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min; RMN **$^1$H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8,67 (t, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,74 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,67-5,60 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,80 (d, 3H).

**Ejemplo 133. Síntesis de 180**




**Síntesis de N'-hidroxi-3-sulfamoilbencimidamida (A-251)**

A una solución agitada de 3-cianobencenosulfonamida (1,0 g, 5,49 mmol) en etanol (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (572 mg, 8,23 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,87 ml, 16,47 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 77 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-251** (800 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (1-(3-(3-sulfamoilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-252)**

A una solución agitada de compuesto **A-251** (800 mg, 3,72 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (703 mg, 3,72 mmol) y

DCC (843 mg, 4,09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 60 %/PE para producir el compuesto **A-252** (685 mg, 1,86 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 367,2 (M-H), Rt 1,91 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de 3-(5-(1-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencenosulfonamida (A-253)**

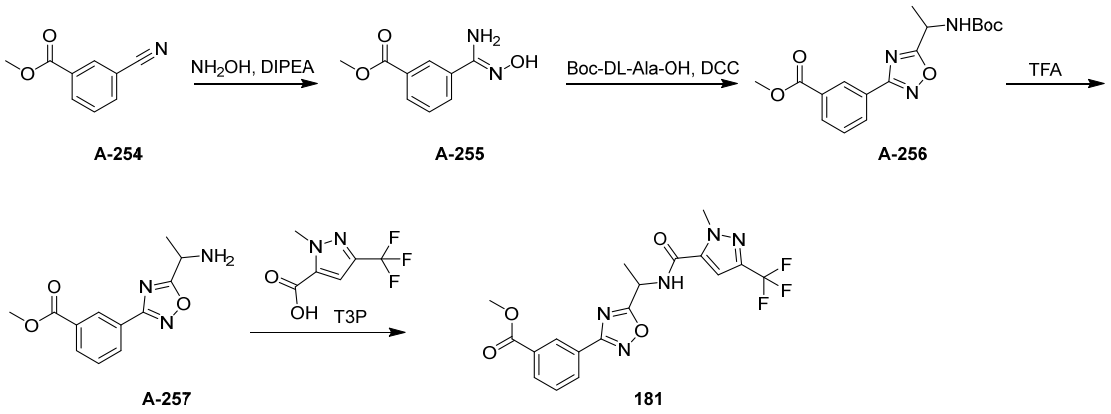
A una solución agitada del compuesto **A-252** (500 mg, 1,35 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió TFA (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se trató con solución de bicarbonato de sodio saturada (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto **A-253** (260 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de 1-metil-N-(1-(3-(3-sulfamoilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (180)**

A una solución agitada de compuesto **A-253** (260 mg, 0,97 mmol) y ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (225 mg, 1,16 mmol) en THF (10 ml) se le añadió T3P (1,73 ml, 2,91 mmol) y DIPEA (0,4 ml, 2,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **180** (80 mg, 0,17 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido. Método HPLC preparativa: Rt 10,59; Columna: XBridge C18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 4,19 min, 99,4 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 445,1 (M+H), Rt 2,03 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. RMN **$^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 9,48 (d, 1H), 8,45 (t,

1H), 8,24-8,22 (m, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,57 (brs, 2H), 7,46 (s, 1H), 5,51-5,47 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,70 (d, 3H).

**Ejemplo 134. Síntesis de 181**




**Síntesis de 3-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoato de metilo (A-255)**

A una solución de 3-cianobenzoato de metilo (10 g, 62,05 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (12,94 g, 186,15 mmol) seguido de DIPEA (6,28 ml, 62,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto **A-255** (8,47 g). Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de 3-(5-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (A-256)**

A una solución de compuesto **A-255** (1,68 g, 8,7 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se le añadió ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (2,11 g, 11,17 mmol) y DCC (2,33 g, 11,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 25 %/PE para producir el compuesto **A-256** (1,2 g, 3,4 mmol, 33 % de rendimiento). **LCMS**: 346,1 (M-H), Rt 2,45 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

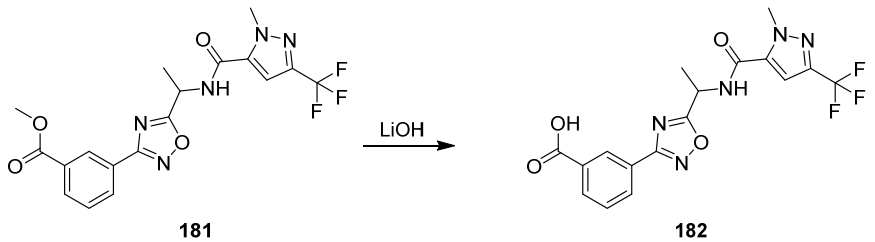
**Síntesis de 3-(5-(1-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (A-257)**

A una solución agitada de compuesto **A-256** (1,2 g, 3,45 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (2,1 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-257** (524 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de 3-(5-(1-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de metilo (181)**

A una solución agitada de ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,5 ml, 2,22 mmol) en THF (10 ml) se le añadió T3P (6,0 ml, 10,11 mmol) y TEA (0,84 ml, 6,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se le añadió el compuesto **A-257** (500 mg, 2,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. La mezcla se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 25 %/PE para producir **181** (350 mg, 0,81 mmol, 40 % de rendimiento). **HPLC**: Rt 5,04 min, 98,3 % Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 424,1 (M+H), Rt 2,43 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm, Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. RMN **$^1$H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8,73 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,65-5,60 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 1,78 (d, 3H).

**Ejemplo 135. Síntesis de 182**



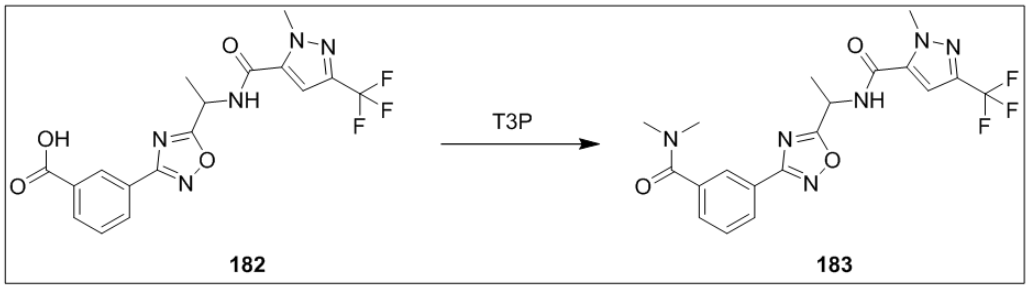

181 182

**Síntesis de ácido 3-(5-(1-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoico (182)**

A una solución agitada de compuesto **181** (330 mg, 0,78 mmol) en THF (8 ml), metanol (2 ml) y agua (1 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (170,62 mg, 4,07 mmol) a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h y se concentró. La mezcla se trató con HCl 1 N (8 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 75 %/PE para producir **182** (250 mg, 0,60 mmol, 78 % de rendimiento). **HPLC**: Rt 4,37 min, 98,9 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 410,1 (M+H), Rt 2,02 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min; RMN **$^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 9,48 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,51-5,47 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,69 (d, 3H).

**Ejemplo 136. Síntesis de 183**

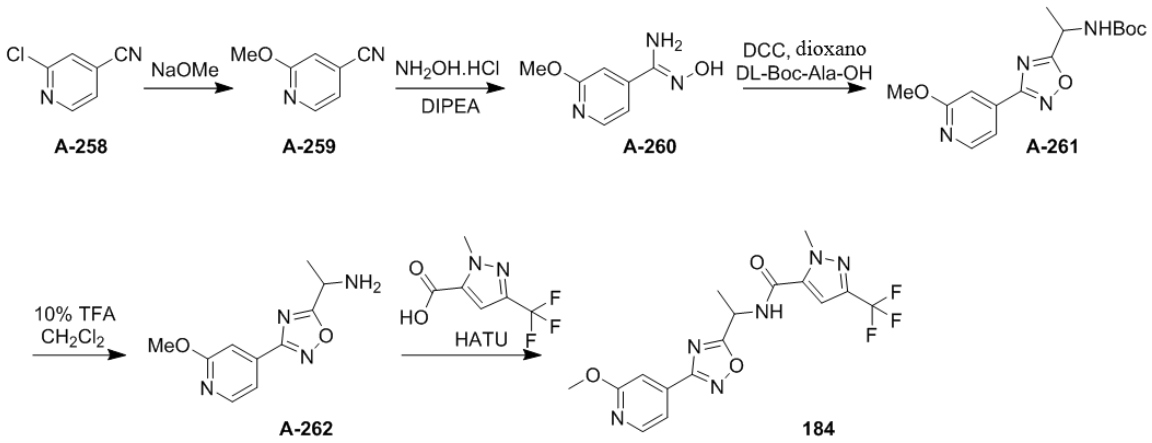



**Síntesis de N-(1-(3-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (183)**

A una solución agitada de compuesto **182** (150 mg, 0,37 mmol) en THF (15 ml) se le añadió T3P (0,43 ml, 0,73 mmol) y TEA (0,15 ml, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se le añadió dimetilamina (2,0 M en THF, 0,92 ml, 1,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 75 %/PE para producir **183** (65 mg, 0,14 mmol, 40 % de rendimiento). **HPLC**: Rt 4,19 min, 98,7 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 437,2 (M+H), Rt 2,03 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. RMN **$^1$H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8,10-8,07

(m, 2H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,74 (d, 3H).

**Ejemplo 137. Síntesis de 184**




**Síntesis de 2-metoxiisonicotinonitrilo (A-259)**

A una solución de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (10 g, 72,18 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió metóxido de sodio (25 % en metanol, 16,4 ml, 72,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó en el frigorífico a 0 ºC durante 16 h. El precipitado se filtró y se lavó con metanol frío (60 ml). El filtrado se concentró y se le añadió agua helada (50 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó para producir el compuesto **A-259** (4,43 g) como un sólido. Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de N'-hidroxi-2-metoxiisonicotinimidamida (A-260)**

A una solución agitada de compuesto **A-259** (4,43 g, 33,15 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió DIPEA (9,22 ml, 66,3 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,6 g, 66,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h y se concentró. La mezcla se trató con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto **A-260** (3,75 g) como un sólido. Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (1-(3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-261)**

A una solución de compuesto **A-260** (3,75 g, 22,43 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadió DL-Boc-alanina (4,67 g, 24,68 mmol) y DCC (5,08 g, 24,68 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó después a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La

mezcla se trató con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 30 %/PE para producir el compuesto **A-261** (5,3 g, 16,3 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 321,1 (M+H), Rt 2,33 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de 1-(3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-262)**

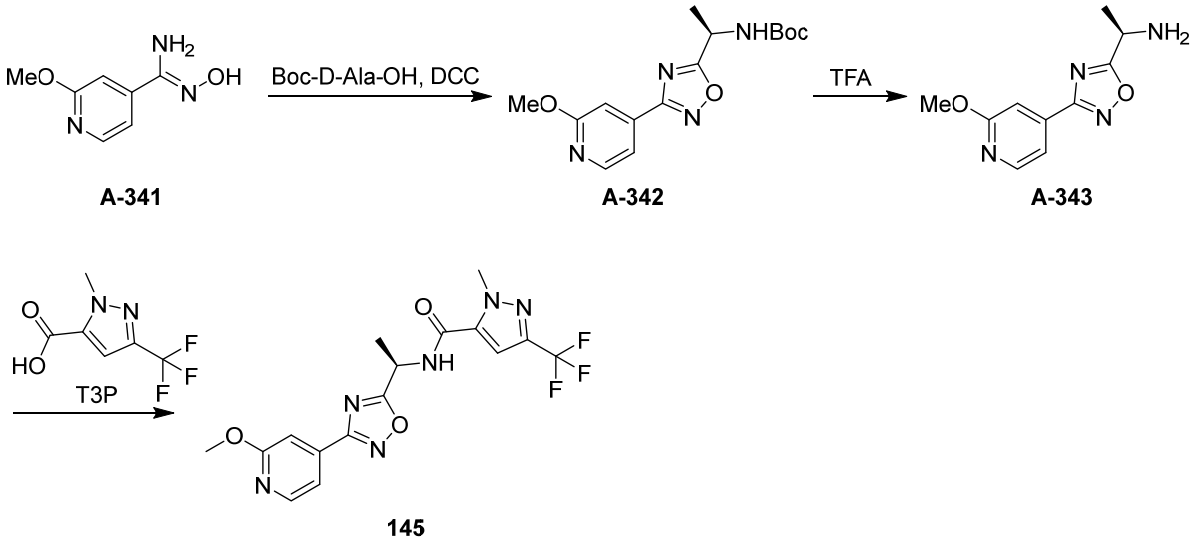
A una solución agitada de compuesto **A-261** (5,3 g, 16,3 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió TFA (10,02 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se trató con solución de $NaHCO_3$ al 10 % (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto **A-262** (3 g) como un sólido. Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de N-(1-(3-(2-metoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (184)**

A una solución de compuesto **A-262** (250 mg, 1,13 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIPEA (0,47 ml, 3,4 mmol) y ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (241,7 mg, 1,25 mmol) seguido de HATU (861 mg, 2,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 45 %/PE para producir **184** (122 mg, 0,30 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 4,65 min, 99,3 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min; **LCMS**: 397,1 (M+H), Rt 2,35 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm, Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min; RMN **$^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 9,47 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,50-5,46 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 1,68 (d, 3H).

**Ejemplo 138. Síntesis de 145 y 146**

**Síntesis de 145**




**Síntesis de N-[(1R)-1-[3-(2-metoxi-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (A-342)**

A una solución agitada de compuesto **A-341** (320 mg, 1,91 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se le añadió Boc-D-alanina (434 mg, 2,3 mmol) y DCC (591 mg, 2,87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó después a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 12 %/PE para producir el compuesto **A-342** (592 mg, 1,85 mmol, 96 % de rendimiento). **LCMS**: 321,3 (M+H), Rt 2,32 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm m Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

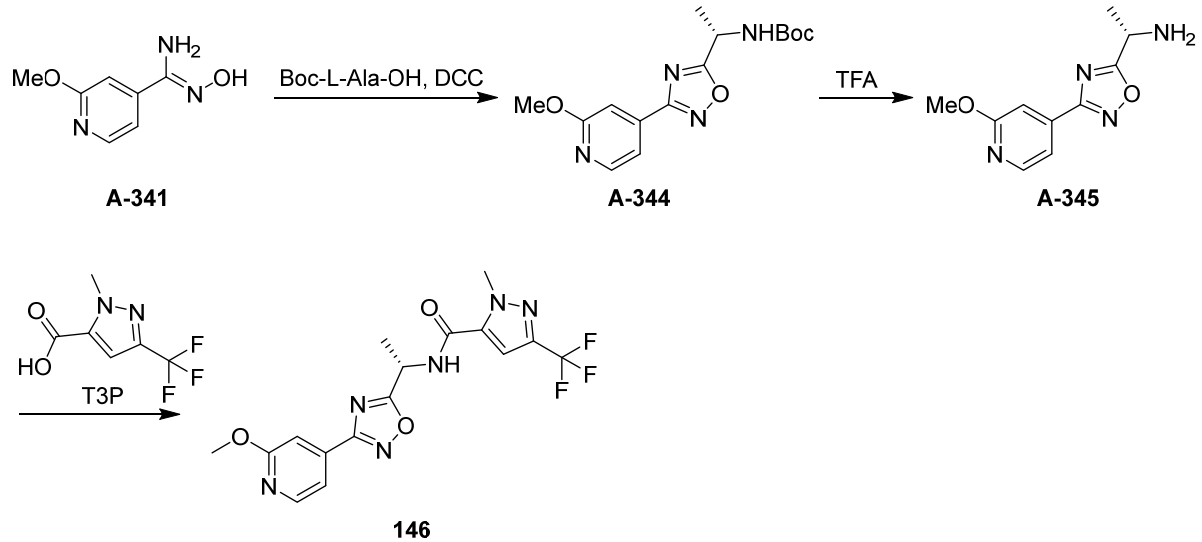
**Síntesis de (1R)-1-[3-(2-metoxi-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (A-343)**

A una solución agitada del compuesto **A-342** (592 mg, 1,85 mmol) en DCM (7,0 ml) se le añadió TFA (1,43) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-343** (340 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de 2-metil-N-[(1R)-1-[3-(2-metoxi-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (145)**

A una solución agitada de compuesto **A-343** (340 mg, 1,54 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (299 mg, 1,54 mmol) seguido de T3P (2,76 ml, 4,63 mmol) y $Et_3N$ (0,64 ml, 4,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **145** (346 mg, 0,86 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 13,0; Columna: YMC C18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 4,63 min, 99,3 %, Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm, Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min; **LCMS**: 397,1 (M+H), Rt 2,34 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm, Fase móvil: A: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min **Método quiral:** Rt 2,54 min, columna SFC: CHIRALCEL OJ-H; fase móvil: 80:20 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 9,47 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,54-7,52 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,67 (d, 3H).

**b) Síntesis de 146**




**Síntesis de N-[(1S)-1-[3-(2-metoxi-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (A-344)**

A una solución agitada de compuesto **A-341** (320 mg, 1,9 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (359 mg, 1,9

mmol) y DCC (430 mg, 2,09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 12 %/PE para producir el compuesto **A-344** (530 mg, 1,65 mmol, 87 % de rendimiento). **LCMS**: 321,1 (M+H), Rt 2,32 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm , Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de (1S)-1-[3-(2-metoxi-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (A-345)**

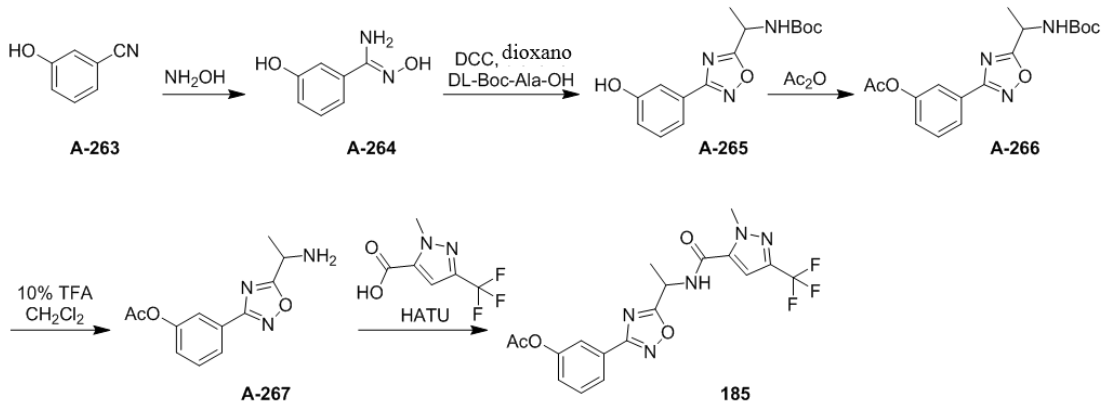
A una solución agitada del compuesto **A-344** (530 mg, 1,65 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió TFA (1,94 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-345** (310 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de 2-metil-N-[(1S)-1-[3-(2-metoxi-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (146)**

A una solución agitada de compuesto **A-345** (310 mg, 1,4 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (273 mg, 1,41 mmol) seguido de T3P (2,51 ml, 4,22 mmol) y $Et_3N$ (0,59 ml, 4,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto **146** (133 mg, 0,32 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 11,21; Columna: Atlantis (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 4,64 min, 96,8 %, Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm, Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min; **LCMS**: 397,1 (M+H), Rt 2,20 min, Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm, Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: TFA al 0,1 % en

ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,99 min, columna SFC: Chiralcel OJ-H; fase móvil: 80:20 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,32-8,30 (dd, 1H), 7,57-7,55 (dd, 1H), 7,415-7,41 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,53 (q, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,77 (d, 3H).

**Ejemplo 139. Síntesis de 185**




**Síntesis de N',3-dihidroxibencimidamida (A-264)**

A una solución agitada de 3-hidroxibenzonitrilo (5,0 g, 41,97 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió DIPEA (11,67 ml, 83,95 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (5,83 g, 83,95 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla de reacción se trató con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto **A-264** (4,4 g). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (1-(3-(3-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-265)**

A una solución de compuesto **A-264** (2,5 g, 16,44 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió DL-Boc-alanina (3,11 g, 16,44 mmol) y DCC (3,72 g, 18,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 15 %/PE para producir el compuesto **A-265** (4,2 g, 13,6 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**:

304,2 (M-H), Rt 2,00 min Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de acetato de 3-(5-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo (A-266)**

A una solución de compuesto **A-265** (500 mg, 1,62 mmol) en DCM seco (15 ml) se le añadió piridina (0,39 mg, 4,83 mmol), DMAP (19,81 mg, 0,16 mmol) y anhídrido acético (0,17 ml, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 12 %/PE para producir el compuesto **A-266** (500 mg) como un sólido. **LCMS**: 346,1 (M-H), Rt 2,32 min Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de acetato de 3-(5-(1-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo (A-267)**

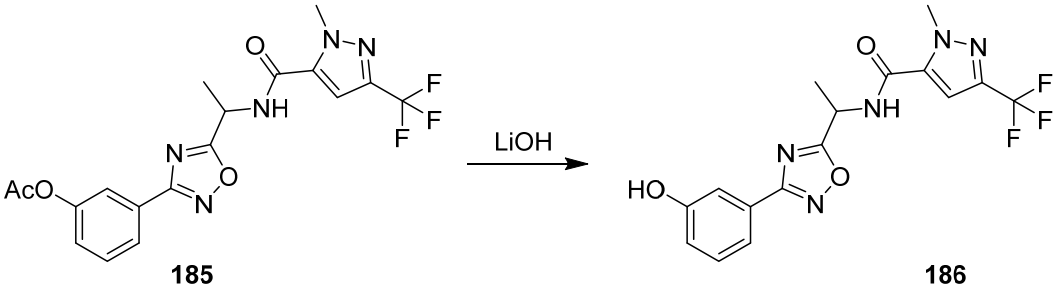
A una solución de compuesto **A-266** (500 mg, 1,42 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (0,55 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se trató con solución de $NaHCO_3$ al 10 % (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto **A-267** (265 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de acetato de 3-(5-(1-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo (185)**

A una solución agitada de ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (200 mg, 1,03 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (1,17 g, 3,09 mmol), DIPEA (0,55 ml, 3,09 mmol) y compuesto **A-267** (247 mg, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 35 %/PE para producir **185** (68 mg, 0,16 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 4,93 min, 99,9 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 424,1 (M+H), Rt 2,42 min,

Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. RMN **$^1$H (400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ 9,46 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,50-5,43 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,68 (d, 3H).

**Ejemplo 140. Síntesis de 186**

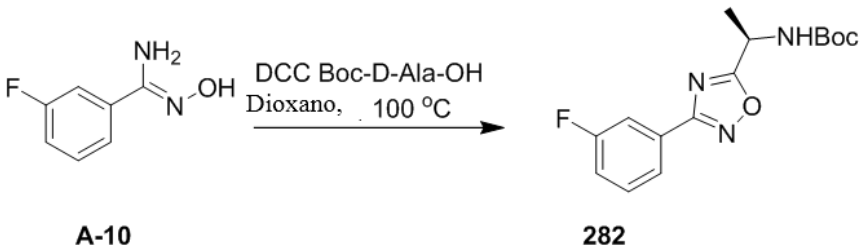



**185** **186**

**Síntesis de N-(1-(3-(3-hidroxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (186)**

A una solución agitada de compuesto **185** (60 mg, 0,14 mmol) en metanol (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió LiOH.$H_2O$ (18 mg, 0,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con ácido clorhídrico 1,5 N (2,0 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_{4\ anhidro}$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH/DCM al 5 % para producir **186** (48 mg, 0,12 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 4,40 min, 98,0 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 382,1 (M+H), Rt 2,11 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. RMN **$^1$H (400 MHz, DMSO-d$_6$):** δ 9,86 (s, 1H), 9,44 (d, 1H), 7,45-7,34 (m, 4H), 6,99-6,97 (m, 1H), 5,47-5,43 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,66 (d, 3H).

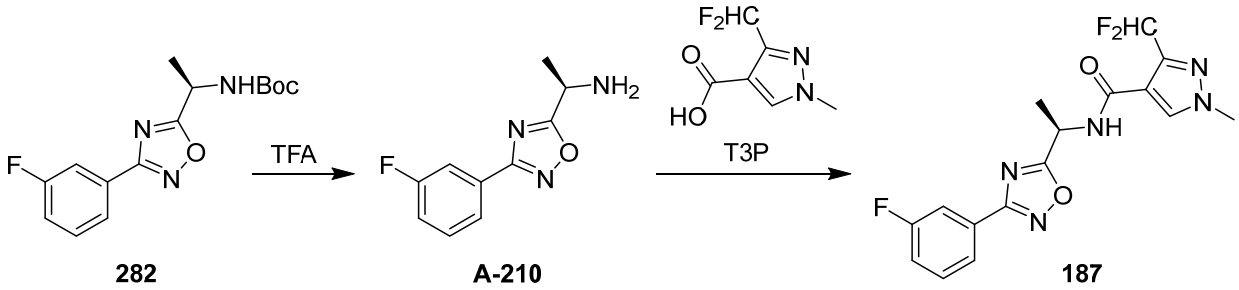
**Ejemplo 141. Síntesis de 282 ((R)-(1-(3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo)**




**A-10** **282**

A una solución de compuesto **A-10** (0,25 g, 1,62 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se le añadió ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (0,33 g, 1,76 mmol) y DCC (0,37 g, 1,78 mmol) la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 8 %/PE para producir **282** (270 mg, 0,86 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 5,02 min, 99,3 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 306,1 (M-H), Rt 2,51 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,94 min, columna SFC: YMC Amylose-C; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,89 (d, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 5,19 (m, 2H), 1,65 (d, 3H), 1,49 (s, 9H).

**Ejemplo 143. Síntesis de 187**




**282** **A-210** **187**

**Síntesis de (R)-1-(3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-210)**

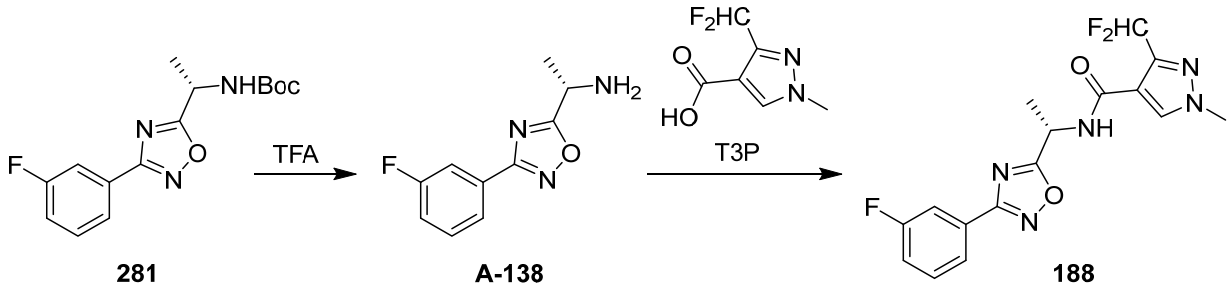
A una solución de compuesto **282** (270 mg, 0,88 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con solución de $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (2 ×

20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-210 (**170 mg) como un líquido. El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (R)-3-(difluorometil)-N-(1-(3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (187)**

A una solución de compuesto **A-210** (170 mg, 0,82 mmol) en THF (5 ml) se le añadió ácido 3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxílico (158,95 mg, 0,90 mmol) seguido de T3P (50 % en acetato de etilo, 1,47 ml, 2,46 mmol) y $Et_3N$ (0,34 ml, 2,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 60 %/PE para producir **187** (85 mg, 0,23 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 4,22 min, 98,6 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 366,1 (M+H), Rt 2,02 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 3,27 min, columna SFC: YMC Cellulose-SC; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8,00 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,03 (brs, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,75 (d, 3H).

**Ejemplo 144. Síntesis de 188**




**Síntesis de (S)-1-(3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-138)**

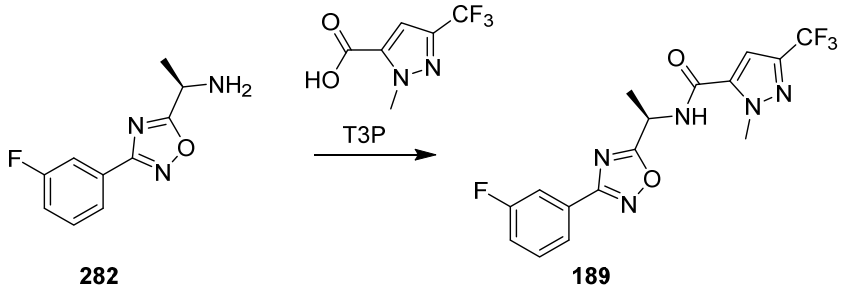
A una solución de compuesto **281**(300 mg, 0,98 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1,45 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con solución de $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (2 × 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro

y se concentró para producir el compuesto **A-138** (200 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-3-(difluorometil)-N-(1-(3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (188)**

A una solución de compuesto **A-138** (200 mg, 0,97 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió ácido 3-(difluorometil)-1-metil-pirazol-4-carboxílico (187 mg, 1,06 mmol) seguido de T3P (50 % en acetato de etilo, 1,73 ml, 2,91 mmol) y $Et_3N$ (0,4 ml, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 60 %/PE para producir **188** (140 mg, 0,38 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 4,22 min, 97,9 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 366,1 (M+H), Rt 2,10 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**; Método quiral:** Rt 1,76 min, columna SFC: YMC Cellulose-SC; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,99 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,02 (brs, 1H), 6,89 (t, 1H), 5,64-5,56 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,74 (d, 3H).

**Ejemplo 145. Síntesis de 189**



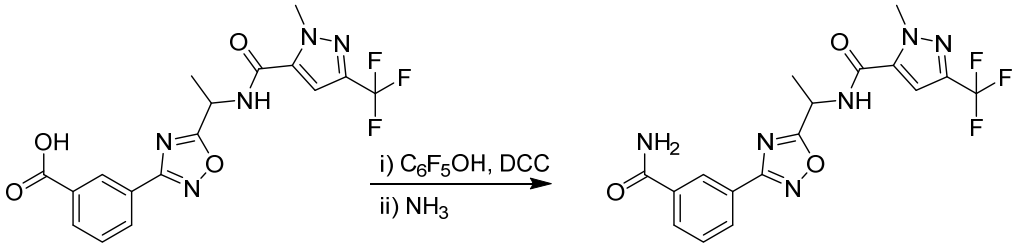

**282** **189**

**Síntesis de (R)-N-(1-(3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (189)**

A una solución de compuesto **282** (145 mg, 0,70 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (135 mg, 0,70 mmol) seguido de T3P (1,25 ml, 2,1 mmol) y $Et_3N$ (0,29 ml, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua

(20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 60 %/PE para producir **189** (130 mg, 0,33 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 5,17 min, 99,0 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min; **LCMS**: 384,1 (M+H), Rt 2,50 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**; Método quiral:** Rt 2,76 min, columna SFC: YMC Cellulose-SJ; fase móvil: 85:15 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7,91-7,88 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,64-5,60 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 1,79 (d, 3H).

**Ejemplo 150. Síntesis de 193**



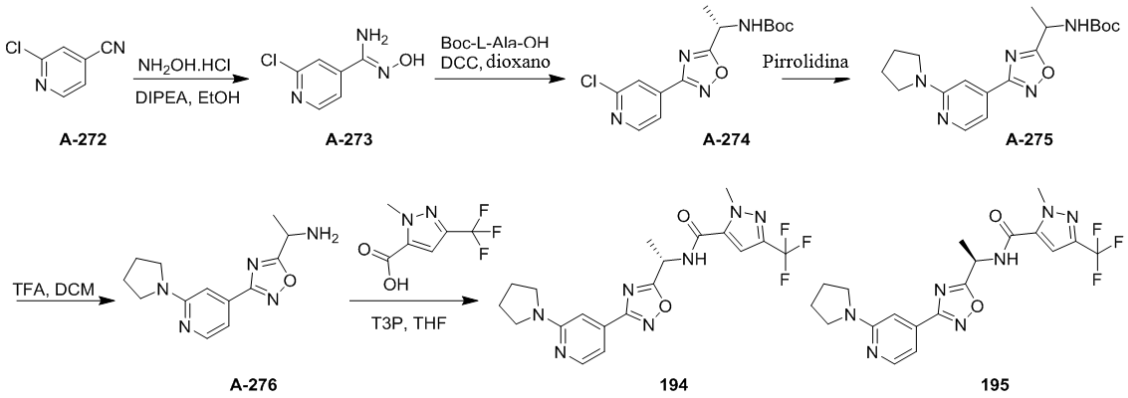

182 193

**Síntesis de N-(1-(3-(3-carbamoilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (193)**

A una solución agitada de compuesto **182** (100 mg, 0,24 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió pentafluorofenol (66 mg, 0,36 mmol) y DCC (74 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se añadió $NH_3$ (2,0 M en metanol, 2 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 45 %/PE para producir **193** (13 mg, 0,03 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 3,84 min, 99,6 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 409,1 (M+H), Rt 1,88 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN

(95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. RMN **$^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 9,47 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,50-5,46 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 1,69 (d, 3H).

**Ejemplo 151. Síntesis de 194 y 195**




**Síntesis de (Z)-2-cloro-N'-hidroxiisonicotinimidamida (A-273)**

A una solución de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (20 g, 144 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (15,05 g, 216 mmol) seguido de DIPEA (59,6 ml, 360 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (100 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir el compuesto **A-273** (23 g) como un sólido. Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-cloropiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-274)**

A una solución de compuesto **A-273** (4,0 g, 23,3 mmol) en 1,4-dioxano (50,0 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (4,78 g, 25,29 mmol) seguido de DCC (5,28 g, 25,64 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 7 %/PE para producir el compuesto **A-274** (3,2 g, 9,8 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 325,1 (M+H), Rt 2,36

min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua, B: HCOOH al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de (1-(3-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-275)**

A una solución de compuesto **A-274** (1,0 g, 3,0 mmol) en NMP (8,0 ml) se le añadió pirrolidina (429 mg, 6,04 mmol) y se irradió en un microondas a 120 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 10 %/PE para producir el compuesto **A-275** (720 mg, 2,0 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 360,2 (M+H), Rt 1,41 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua, B: HCOOH al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de 1-(3-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-276)**

A una solución de compuesto **A-275** (400 mg, 1,11 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió TFA (1,22 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-276** (200 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-1-metil-N-(1-(3-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (194) y (R)-1-metil-N-(1-(3-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (195)**

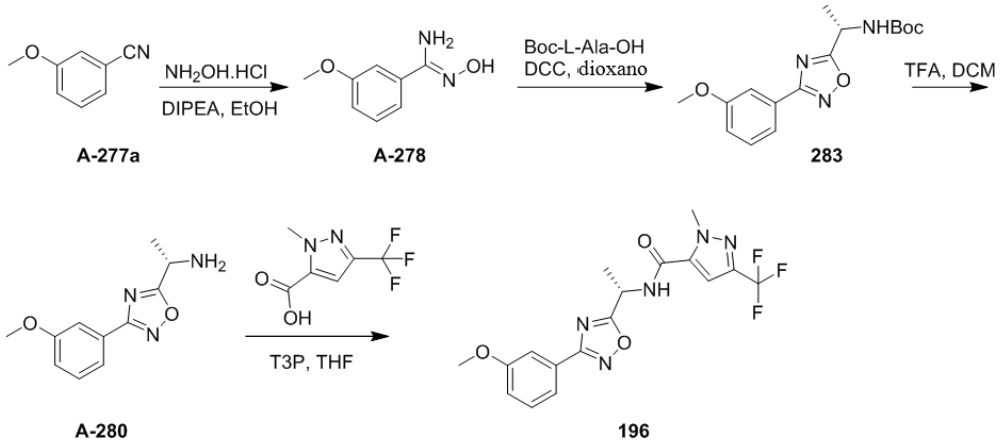
A una solución de compuesto **A-276** (200 mg, 0,77 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (164 mg, 0,85 mmol) seguido de T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,31 mmol) y $Et_3N$ (0,32 ml, 2,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó

con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 30 %/PE para producir 100 mg de compuesto racémico. La mezcla racémica se separó mediante purificación con SFC para producir **194** (35 mg, 0,08 mmol, 10 % de rendimiento) y **195** (38 mg, 0,09 mmol, 11 % de rendimiento) como sólidos. **Método quiral:** Columna SFC: CHIRALCEL OX-H; fase móvil: 90:10 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. La estereoquímica de **194** y **195** se asignó aleatoriamente.

**194: HPLC**: Rt 3,46 min, 99,1 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 436,1 (M+H), Rt 1,52 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua, B: HCOOH al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 6,55 min, columna SFC: CHIRALCELOX-H; fase móvil: 90:10 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 9,47 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,51-5,41 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,44 (t, 4H), 1,97 (t, 4H), 1,67 (d, 3H).

**195: HPLC**: Rt 3,46 min, 99,8 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 436,2 (M+H), Rt 1,54 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua, B: HCOOH al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 7,16 min, columna SFC: Chiralcel OX-H; fase móvil: 90:10 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 9,47 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,44 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,67 (d, 3H).

**Ejemplo 152. Síntesis de 283 y 196**




**Síntesis de (Z)-N'-hidroxi-3-metoxibencimidamida (A-278)**

A una solución agitada de 3-metoxibenzonitrilo (5,0 g, 37,5 mmol) en etanol (50,0 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (3,91 g, 56,3 mmol) seguido de DIPEA (19,6 ml, 112,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (100 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y concentrado para producir el compuesto **A-278** (6,0 g) como un sólido. Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (283)**

A una solución agitada del compuesto **A-278** (2,7 g, 16,2 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (3,06 g, 16,2 mmol) y DCC (3,67 g, 17,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 9 %/PE para producir el compuesto **283** (4,6 g, 14,4 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 318,1 (M-H), Rt 2,45 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de (S)-1-(3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-280)**

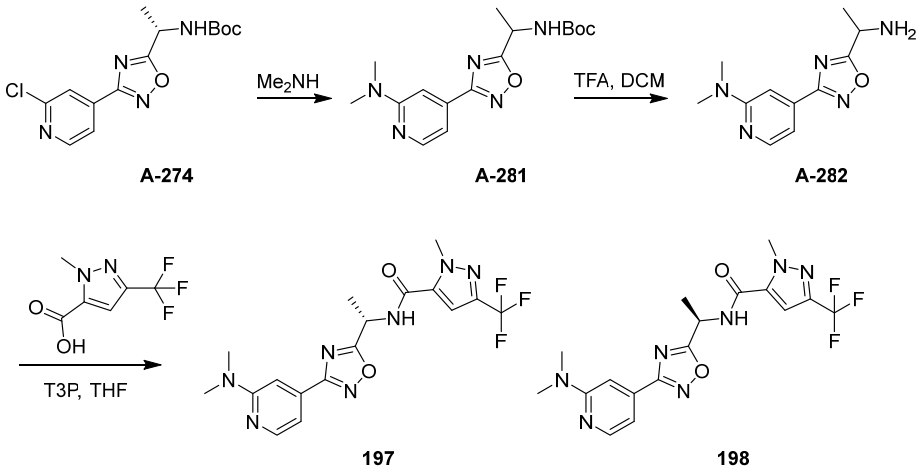
A una solución agitada de compuesto **283** (0,5 g, 1,5 mmol) in DCM (10 ml) se le añadió TFA (1,1 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a

temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10 % (5,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-280** (320 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (196)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió el compuesto **A-280** (170 mg, 0,77 mmol). A la mezcla de reacción se le añadieron TEA (0,32 ml, 2,32 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,32 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 30 %/PE para producir **196** (95 mg, 0,24 mmol, 30 % de rendimiento) como un líquido incoloro. **HPLC**: Rt 5,02 min, 99 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 394,1 (M-H), Rt 2,48 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,41 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 9,45 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,19-7,17 (m, 1H), 5,49-5,42 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,67 (d, 3H).

**Ejemplo 153. Síntesis de 197 y 198**




**Síntesis de (1-(3-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-281)**

A una solución de compuesto **A-274** (0,5 g, 1,51 mmol) en NMP (2,0 ml) se le añadió solución de dimetilamina (2,0 M en THF, 3,77 ml, 7,54 mmol) y se irradió en un microondas a 120 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 10 %/PE para producir el compuesto **A-281** (220 mg, 0,66 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 334,3 (M+H), Rt 1,43 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de 4-(5-(1-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina (A-282)**

A una solución de compuesto **A-281** (220 mg, 0,66 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió TFA (0,72) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10 % (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-282** (140 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (197) y (R)-N-(1-(3-(2-**

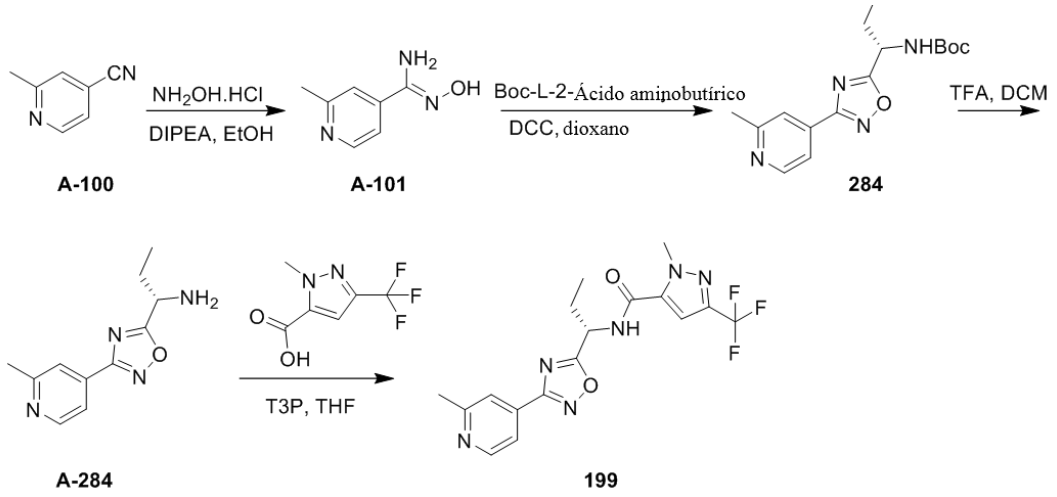
**(dimetilamino)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (198)**

A una solución de compuesto **A-282** (140 mg, 0,60 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (116 mg, 0,60 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,25 ml, 1,8 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,07 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 32 %/PE para producir 110 mg de compuesto racémico. La mezcla racémica se separó mediante purificación con SFC para producir **1977** (24 mg, 0,06 mmol, 9 % de rendimiento) y **198** (34 mg, 0,08 mmol, 13 % de rendimiento) como sólidos. **Método quiral:** Columna SFC: LUX C3; fase móvil: 80:20 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. La estereoquímica de **197** y **198** se asignó aleatoriamente.

**197: HPLC**: Rt 3,23 min, 97,1 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 410,1 (M+H), Rt 1,49 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,88 min, columna SFC: LUX C3; fase móvil: 80:20 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,21 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,53 (q, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,16 (s, 6H), 1,77 (d, 3H).

**198: HPLC**: Rt 3,21 min, 99,2 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 410,1 (M+H), Rt 1,49 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 2,41 min, Columna SFC: LUX C3; fase móvil: 80:20 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,21-8,20 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 5,53 (q, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,15 (s, 6H), 1,77 (d, 3H).

**Ejemplo 154. Síntesis de 199**




**Síntesis de (Z)-N'-hidroxi-2-metilisonicotinimidamida (A-101)**

A una solución agitada de 2-metilpiridin-4-carbonitrilo (1,0 g, 8,46 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,88 g, 12,7 mmol) seguido de DIPEA (4,41 ml, 25,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (20 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró para producir el compuesto **A-101** (1,1 g) como un líquido. Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)carbamato de terc-butilo (284)**

A una solución agitada de compuesto **A-101** (1,1 g, 7,3 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (1,41 g, 6,9 mmol) seguido de DCC (1,57 g, 7,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 12 %/PE para producir el compuesto **284** (1,7 g, 5,3 mmol, 76 % de rendimiento) como un líquido. **LCMS**: 319,2 (M+H), Rt 1,89 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

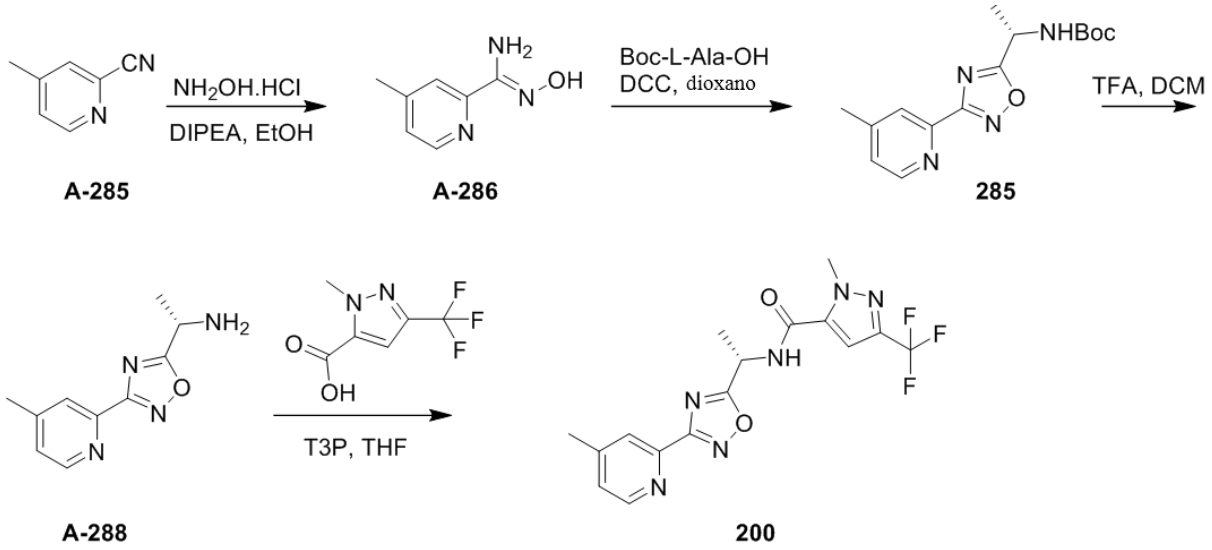
**Síntesis de (S)-1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-1-amina (A-284)**

A una solución agitada de compuesto **284** (700 mg, 2,2 mmol) en DCM (14 ml) se le añadió TFA (2,7 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (30 ml). La mezcla se trató con solución acuosa de $Na_2CO_3$ al 10 % (5,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-284** (270 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-1-metil-N-(1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (199)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (6 ml) se le añadió el compuesto **A-284** (170 mg, 0,77 mmol). A la mezcla de reacción se le añadieron TEA (0,32 ml, 2,32 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,32 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para **199** (51 mg, 0,13 mmol, 16 % de rendimiento) como un líquido incoloro. Prep. Método HPLC: Rt 9,30; Columna: XBridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: $NH_4OAc$ 10 mM en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 5,94 min, 99,8 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min**LCMS**: 395,2 (M+H), Rt 2,01 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,31 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,61 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,40-5,36 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,28-2,09 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

**Ejemplo 155. Síntesis de 200**




**Síntesis de (Z)-N'-hidroxi-4-metilpicolinimidamida (A-286)**

A una solución agitada de 4-metilpiridin-2-carbonitrilo (5,0 g, 42,3 mmol) en etanol (50,0 ml) se le añadió DIPEA (20,9 ml, 126,7 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (2,94 g, 42,3 mmol). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (80 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir el compuesto **A-286** (5,6 g) como un sólido. Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(4-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (285)**

A una solución agitada de compuesto **A-286** (3,0 g, 19,8 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (3,74 g, 19,8 mmol) seguido de DCC (4,48 g, 21,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 18 %/PE para producir el compuesto **285** (3 g, 9,8 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 305,2 (M+H), Rt 2,02 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

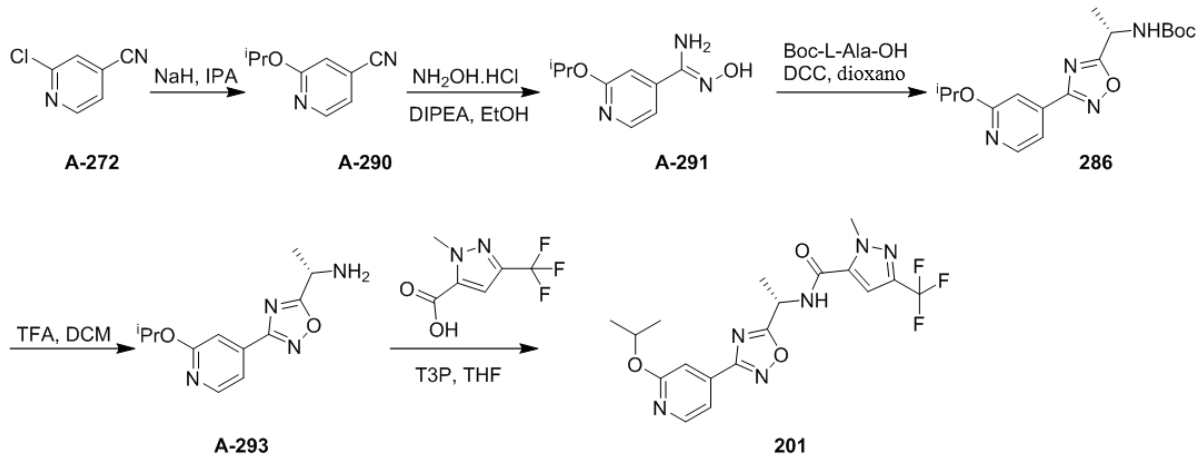
**Síntesis de (S)-1-(3-(4-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-288)**

A una solución agitada del compuesto **285** (700 mg, 2,3 mmol) en DCM (14 ml) se le añadió TFA (1,8 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (30 ml). La mezcla se trató con solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10 % (5,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-288** (230 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-1-metil-N-(1-(3-(4-metilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (200)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió el compuesto **A-288** (169 mg, 0,83 mmol). A la mezcla de reacción se le añadieron TEA (0,32 ml, 2,32 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,32 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **200** (58 mg, 0,15 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 11,04; Columna: Sunfire C18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 3,83 min, 99,6 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 381,2 (M+H), Rt 2,11 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,38 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,56 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,59-5,53 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,78 (d, 3H).

**Ejemplo 156. Síntesis de 286 y 201**




**Síntesis de 2-isopropoxiisonicotinonitrilo (A-290)**

Al alcohol isopropílico (45,0 ml) a 0 ºC se le añadió NaH (60 % en aceite mineral, 952 mg, 23,8 mmol) en pequeñas porciones. La suspensión resultante se agitó durante 5 min y se le añadió 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (3,0 g, 21,65 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 ºC y se trató con agua helada (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/PE para producir el compuesto **A-290** (980 mg, 6,0 mmol, 27 % de rendimiento). **LCMS**: 163,1 (M+H), Rt 2,32 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de (Z)-N'-hidroxi-2-isopropoxiisonicotinimidamida (A-291)**

A una solución agitada de compuesto **A-290** (0,98 g, 6,0 mmol) en etanol (20,0 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,63 g, 9,0 mmol) seguido de DIPEA (3,16 ml, 18,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con agua (30 ml). La mezcla se trató con una solución de carbonato de sodio al 10 % (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-291** (1,1 g). Este se usó para la próxima etapa sin purificación.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (286)**

A una solución agitada de compuesto **A-291** (1,1 g, 5,6 mmol) en 1,4-dioxano (20,0 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1,07 g, 5,6 mmol) y DCC (1,28 g, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 14 %/PE, para producir el compuesto **286** (1,5 g, 4,3 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 349,1 (M+H), Rt 2,64 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de (S)-1-(3-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-293)**

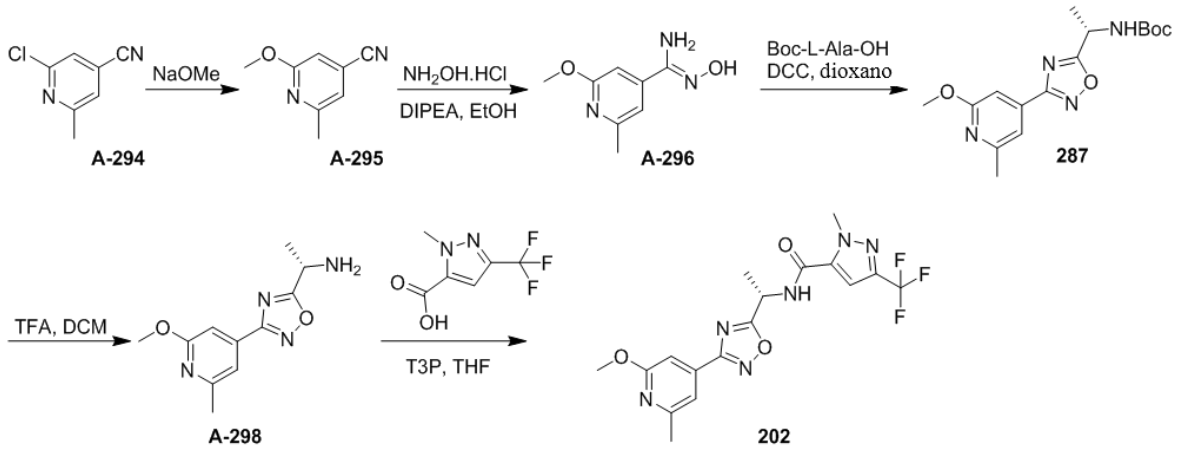
A una solución agitada de compuesto **286** (700 mg, 2,01 mmol) en DCM (14,0 ml) se le añadió TFA (0,77 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (10 ml). La mezcla se trató con solución de $Na_2CO_3$ al 10 % (5,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-293** (280 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (201)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió el compuesto **A-293** (191 mg, 0,77 mmol) seguido de TEA (0,32 ml, 2,32 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2.32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **201** (280 mg, 0,3 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 9,82; Columna: XBridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 5,27 min, 99,7 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B:

TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min; **LCMS**: 423,1 (M-H), Rt 2,71 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,29 min, columna SFC: Chiralcel OX-H; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,28 (dd, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,33-7,32 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,53 (q, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 1,77 (d, 3H), 1,37 (d, 6H).

**Ejemplo 157. Síntesis de 287 y 202**




**Síntesis de 2-metoxi-6-metilisonicotinonitrilo (A-295)**

A una solución agitada de 2-cloro-6-metil-piridin-4-carbonitrilo (1,0 g, 6,55 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se le añadió NaOMe (0,39 g, 7,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se trató con agua helada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/PE para producir el compuesto **A-295** (650 mg, 4,3 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 149,2 (M+H), Rt 2,05 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de (Z)-N'-hidroxi-2-metoxi-6-metilisonicotinimidamida (A-296)**

A una solución agitada de compuesto **A-295** (650 mg, 4,3 mmol) en etanol (20,0 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (452 mg, 6,51 mmol) seguido de DIPEA (2,26 ml, 13,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La

mezcla se trató con agua (20 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto **A-296** (680 mg) como un sólido. El compuesto se usó para la próxima etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (287)**

A una solución agitada de compuesto **A-296** (680 mg, 3,7 mmol) en 1,4-dioxano (15,0 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (701 mg, 3,7 mmol) y DCC (840 mg, 4,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 12 %/PE para producir el compuesto **287** (1,0 g, 3,0 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 335,2 (M+H), Rt 2,55 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de (S)-1-(3-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-298)**

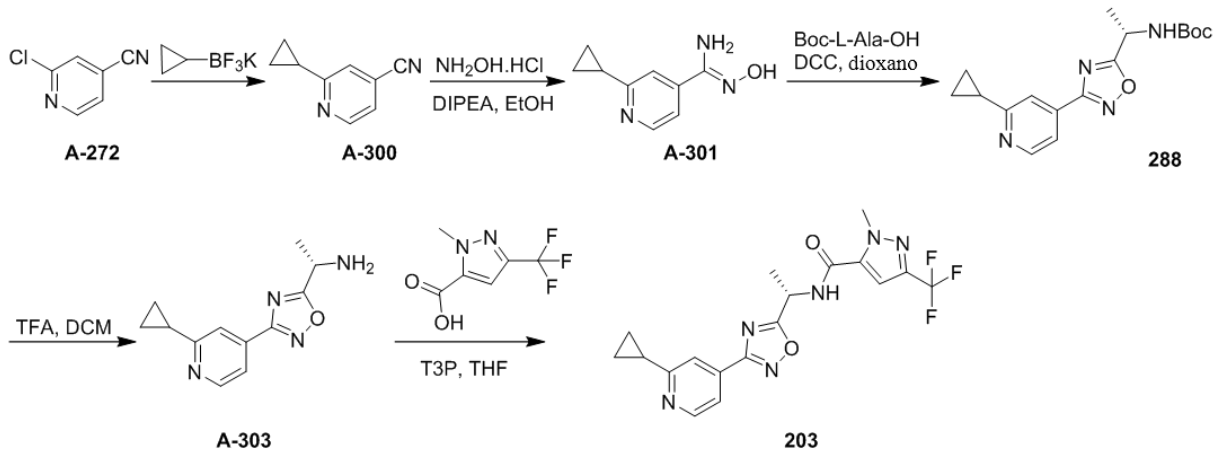
A una solución agitada del compuesto **287** (400 mg, 1,2 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (0,88 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10 % (5,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-298** (260 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (202)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió el compuesto **A-298** (181 mg, 0,77 mmol) seguido de TEA (0,32 ml, 2,32 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **202** (135 mg, 0,33 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 10,49; Columna: Sunfire C18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 4,82 min, 99,8 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 411,1 (M+H), Rt 2,54 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,97 min, columna SFC: LUX C3; fase móvil: 85:15 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 7,42 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,52 (q, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,76 (d, 3H).

**Ejemplo 158. Síntesis de 288 y 203**




**Síntesis de 2-ciclopropilisonicotinonitrilo (A-300)**

A una solución de 2-cloropiridina-4-carbonitrilo (2,0 g, 14,4 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se le añadió ciclopropiltrifluoroborato de potasio (6,41 g, 43,3 mmol) seguido de $K_2CO_3$ (7,98 g, 57,7 mmol) y RuPhos (1,35 g, 2,89 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con gas $N_2$ durante 10 min y se añadió $Pd(OAc)_2$ (324 mg, 1,44 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 15 %/PE para producir el compuesto **A-300** (1,1 g, 7,6 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido.**LCMS**: 145,1 (M+H), Rt 1,87 min; Columna: ZORBAX

XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de (Z)-2-ciclopropil-N'-hidroxiisonicotinimidamida (A-301)**

A una solución de compuesto **A-300** (450 mg, 3,1 mmol) en etanol (15,0 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (312 mg, 4,4 mmol) seguido de DIPEA (1,49 ml, 8,99 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (30 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir el compuesto **A-301** (420 mg) como un sólido. Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (288)**

A una solución de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (0,44 g, 2,31 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se le añadió el compuesto **A-301** (0,41 g, 2,31 mmol) seguido de DCC (0,52 g, 2,55 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 15 %/PE para producir el compuesto **288** (570 mg, 1,72 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido.**LCMS**: 331,3 (M+H), Rt 2,22 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

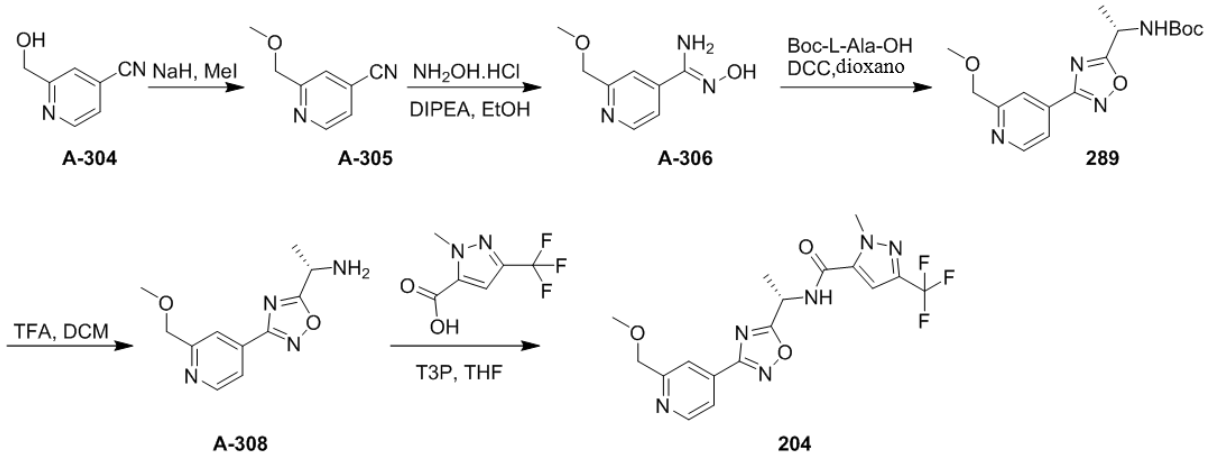
**Síntesis de (S)-1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-303)**

A una solución del compuesto **288** (410 mg, 1,24 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió TFA (1,36 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10 % (5ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-303** (240 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (203)**

A una solución de compuesto **A-303** (240 mg, 1,04 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (202 mg, 1,04 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,43 ml, 3,13 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,86 ml, 3,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 60 %/PE para producir **203** (216 mg, 0,53 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 3,48 min, 97,3 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 407,1 (M+H), Rt 1,77 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,42 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8,61 (d, \ 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,67-5,60 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,80 (d, 3H), 1,14-1,10 (m, 4H).

**Ejemplo 159. Síntesis de 289 y 204**




**Síntesis de 2-(metoximetil)isonicotinonitrilo (A-305)**

A una solución agitada de 2-(hidroximetil)piridin-4-carbonitrilo (500 mg, 3,73 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió NaH (60 % en aceite mineral, 164 mg, 4,1 mmol) a 0 °C en pequeñas porciones seguido de yodometano (0,23 ml, 3,73 mmol). La temperatura de reacción se elevó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h.

La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 ºC, se trató con agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/PE para producir el compuesto **A-305** (470 mg, 3,17 mmol, 85 % de rendimiento). **LCMS**: 149,1 (M+H), Rt 1,31 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de (Z)-N'-hidroxi-2-(metoximetil)isonicotinimidamida (A-306)**

A una solución agitada de compuesto **A-305** (470 mg, 3,17 mmol) en etanol (10,0 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (330 mg, 4,76 mmol) seguido de DIPEA (1,57 ml, 9,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (30 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró para producir el compuesto **A-306** (420 mg) como un líquido incoloro. El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(metoximetil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (289)**

A una solución agitada de compuesto **A-306** (420 mg, 2,32 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (438 mg, 2,32 mmol) y DCC (525 mg, 2,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 8 %/PE para producir el compuesto **289** (560 mg, 1,6 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 335,3 (M+H), Rt 2,23 min; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: $NH_4HCO_3$ 10 mM en $H_2O$, B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de (S)-1-(3-(2-(metoximetil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-308)**

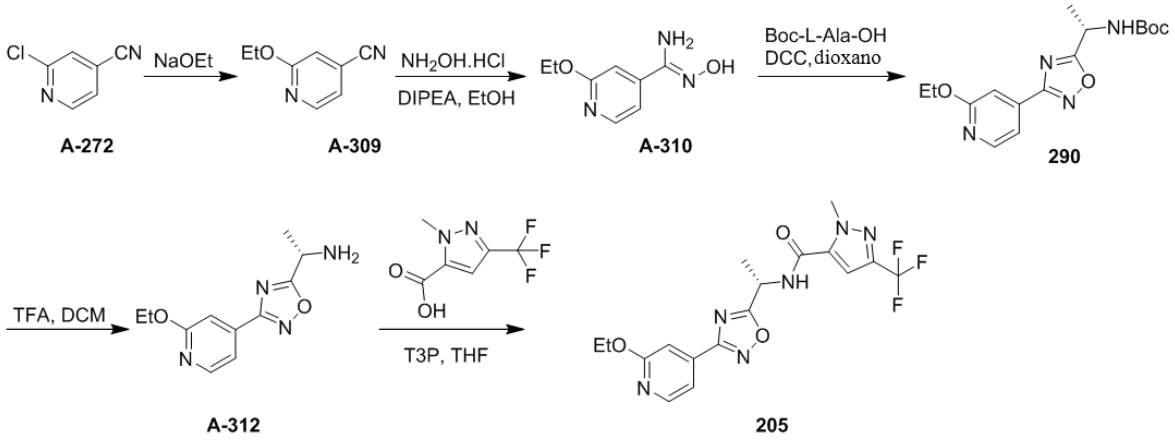
A una solución agitada de compuesto **289** (420 mg, 1,26 mmol) en DCM (8,0 ml) se le añadió TFA (0,96 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a

temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (30 ml). La mezcla se trató con solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10 % (5ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-308** (210 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-(metoximetil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (204)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió el compuesto **A-308** (168 mg, 0,72 mmol). A la mezcla de reacción se le añadieron TEA (0,32 ml, 2,32 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **204** (96 mg, 0,23 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 10,75; Columna: Atlantis C18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 3,58 min, 99,2 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 411,0 (M+H), Rt 2,90 min, Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm, Fase móvil: A: $NH_4HCO_3$ 10 mM en $H_2O$, B: ACN; Régimen de flujo: 0,8 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,81 min, columna SFC: LUX C3; fase móvil: 85:15 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,67 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,54 (q, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 1,77 (d, 3H).

**Ejemplo 160. Síntesis de 290 y 205**




**Síntesis de 2-etoxiisonicotinonitrilo (A-309)**

A una solución agitada de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (5,0 g, 36,1 mmol) en 1,4-dioxano (50,0 ml) se le añadió NaOEt (2,46 g, 36,1 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 6 %/PE para producir el compuesto **A-309** (3,5 g, 23,5 mmol, 65 % de rendimiento). **LCMS**: 149,1 (M+H), Rt 2,06 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de (Z)-2-etoxi-N'-hidroxiisonicotinimidamida (A-310)**

A una solución agitada de 2-etoxipiridin-4-carbonitrilo (1,5 g, 10,12 mmol) en etanol (30,0 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,06 g, 15,19 mmol) seguido de DIPEA (5,29 ml, 30,37 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (30 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-310** (1,7 g). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-etoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (290)**

A una solución agitada de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1,78 g, 9,38 mmol) en 1,4-dioxano (34,0 ml) se le añadió el compuesto **A-310** (1,7 g, 9,38

mmol) y DCC (2,13 g, 10,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 14 %/PE para producir el compuesto **290** (2,4 g, 7,07 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 335,1 (M+H), Rt 3,22 min; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: $NH_4HCO_3$ 10 mM en $H_2O$, B: ACN; Régimen de flujo: 0,8 ml/min.

**Síntesis de (S)-1-(3-(2-etoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-312)**

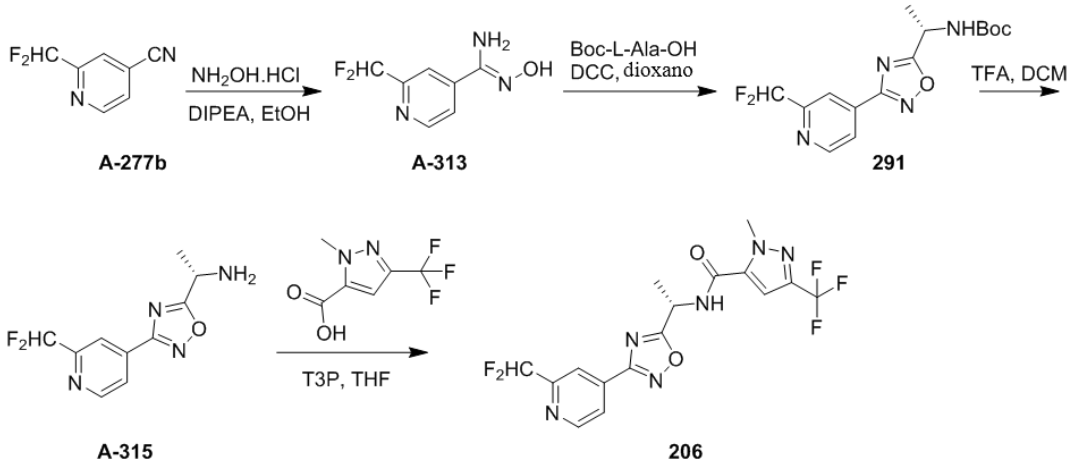
A una solución agitada de compuesto **290** (400 mg, 1,2 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió TFA (0,9 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10 % (5ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-312** (240 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-etoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (205)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió el compuesto **A-312** (181 mg, 0,77 mmol) seguido de TEA (0,32 ml, 2,32 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **205** (186 mg, 0,45 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 9,81; Columna: Sunfire (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 4,93 min, 99,1 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 411,2 (M+H), Rt 3,22 min, Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm Fase móvil: A: $NH_4HCO_3$ 10 mM en $H_2O$, B: ACN; Régimen de flujo: 0,8 ml/min. **Método quiral:** Rt 2,01 min, columna SFC:

LUX C3; fase móvil: 85:15 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. RMN **$^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,27 (d, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,53 (q, 1H), 4,40 (q, 2H), 4,19 (s, 3H), 1,77 (d, 3H), 1,42 (t, 3H).

**Ejemplo 161. Síntesis de 291 y 206**




**Síntesis de (Z)-2-(difluorometil)-N'-hidroxiisonicotinimidamida (A-313)**

A una solución agitada de 2-(difluorometil)piridin-4-carbonitrilo (500 mg, 3,24 mmol) en etanol (20,0 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (338 mg, 4,87 mmol) seguido de DIPEA (1,69 ml, 9,73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (20 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró para producir el compuesto **A-313** (580 mg) como un sólido. Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (291)**

A una solución agitada de compuesto **A-313** (580 mg, 3,05 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico) (586 mg, 3,1 mmol) seguido de DCC (702 mg, 3,41 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se diluyó con acetato de etilo (30 ml). Los orgánicos se lavaron con agua (2 x 20 ml) y después con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 8 %/PE, para producir el compuesto **291** (1,0 g, 2,93 mmol, 94 %

de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 341,1 (M+H), Rt 2,24 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

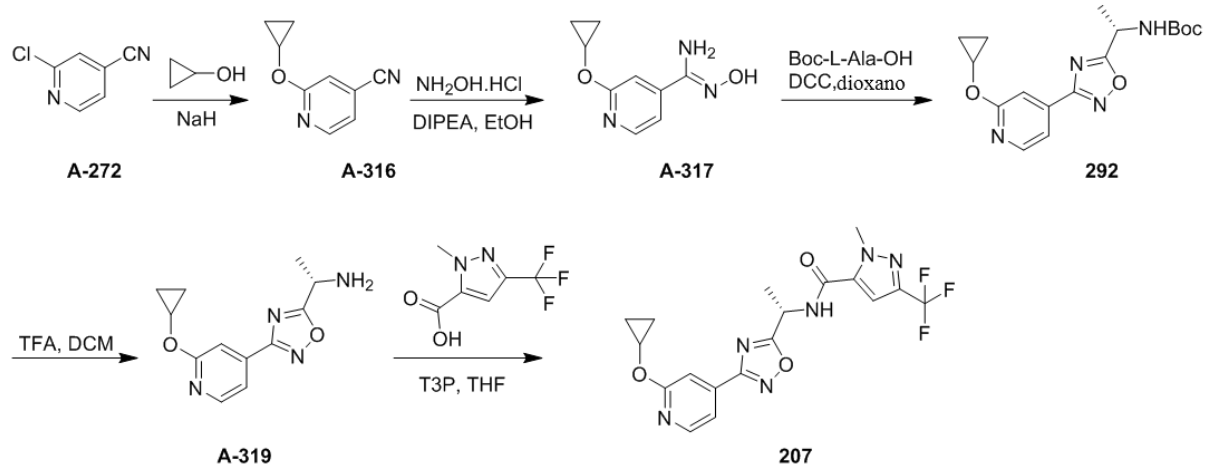
**Síntesis de (S)-1-(3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-315)**

A una solución agitada de compuesto **291** (400 mg, 1,18 mmol) en DCM (8,0 ml) se le añadió TFA (0,9 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (30 ml). La mezcla se trató con solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10 % (5ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-315** (260 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (206)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (6 ml) se le añadió el compuesto **A-315** (200 mg, 0,77 mmol). A la mezcla de reacción se le añadieron TEA (0,32 ml, 2,32 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **206** (97 mg, 0,23 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 9,60; Columna: Sunfire C18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 4,68 min, 99 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 417,2 (M+H), Rt 2,29 min,Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,74 min; Columna SFC: LUX C3; fase móvil: 85:15 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. RMN **$^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,85 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,84 (t, 1H), 5,56 (q, 1H), 4,19 (s, 3H), 1,79 (d, 3H).

**Ejemplo 162. Síntesis de 292 y 207**




**Síntesis de 2-(metilamino)isonicotinonitrilo (A-316)**

A una solución agitada de NaH (0,32 g, 7,94 mmol) en THF (20,0 ml) se le añadió ciclopropanol (0,5 g, 8,66 mmol) y 2-cloropiridina-4-carbonitrilo (1,0 g, 7,22 mmol) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 ºC y se trató con agua helada (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 15 %/PE para producir el compuesto **A-316** (550 mg, 3,43 mmol, 43 % de rendimiento). **LCMS**: 161,1 (M+H), Rt 2,37 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de (Z)-2-ciclopropoxi-N'-hidroxiisonicotinimidamida (A-317)**

A una solución agitada de compuesto **A-316** (550 mg, 3,43 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió DIPEA (1,7 ml, 10,31 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (357 mg, 5,15 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (15 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-317** (646 mg). Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-ciclopropoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (292)**

A una solución agitada de compuesto **A-317** (646 mg, 3,35 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió DCC (937 mg, 4,55 mmol) y ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (783 mg, 4,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 40 %/PE para producir el compuesto **292** (550 g, 1,58 mmol, 47 % de rendimiento). **LCMS**: 347,2 (M+H), Rt 2,38 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

**Síntesis de (S)-1-(3-(2-ciclopropoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-319)**

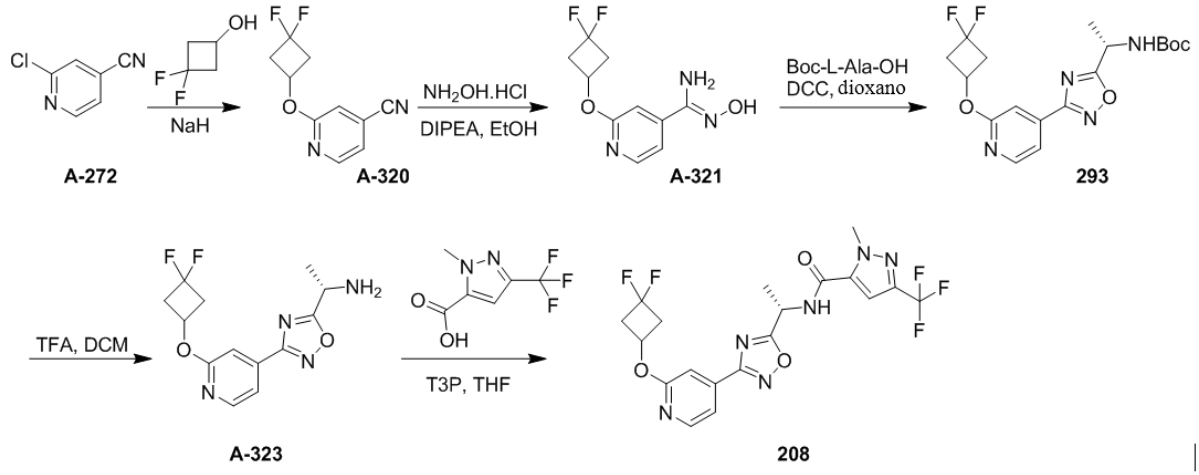
A una solución agitada de compuesto **292** (550 mg, 1,58 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (1,1 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-319** (250 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-ciclopropoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (207)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió el compuesto **A-319** (190 mg, 0,77 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,32 ml, 2,32 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **207** (130 mg, 0,30 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 13,48; Columna: XBridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0

ml/min.**HPLC**: Rt 4,80 min, 99,2 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 423,0 (M+H), Rt 3,14 min, Columna: XBridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: $NH_4HCO_3$ 10 mM en $H_2O$, B: ACN; Régimen de flujo: 0,8 ml/min; **Método quiral:** Rt 1,17 min, columna SFC: YMC Cellulose-SJ; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,34-8,32 (m, 1H), 7,63-7,62 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,53 (q, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 1,76 (d, 3H), 0,86-0,83 (m, 2H), 0,79-0,77 (m, 2H).

**Ejemplo 163. Síntesis de 293 y 208**




**Síntesis de 2-(3,3-difluorociclobutoxi)isonicotinonitrilo (A-320)**

A una solución agitada de NaH (158 mg, 3,97 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió 3,3-difluorociclobutanol (468 mg, 4,33 mmol) y 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (500 mg, 3,61 mmol) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 ºC y se trató con agua helada (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20 %/PE para producir el compuesto **A-320** (320 mg, 1,5 mmol, 42 % de rendimiento). **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,30 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H).

**Síntesis de (Z)-2-(3,3-difluorociclobutoxi)-N'-hidroxiisonicotinimidamida (A-321)**

A una solución agitada de compuesto **A-320** (320 mg, 1,52 mmol) en etanol (10,0 ml) se le añadió DIPEA (589 mg, 4,57 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (95,27 mg, 3,97 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (20 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir el compuesto **A-321** (326 mg). Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (293)**

A una solución agitada de compuesto **A-321** (320 mg, 1,32 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se le añadió DCC (294 mg, 1,43 mmol) y ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico_(248 mg, 1,32 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 40 %/PE para producir el compuesto **293** (404 mg, 1,02 mmol, 77 % de rendimiento).**LCMS**: 397,2 (M+H), Rt 2,64 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min.

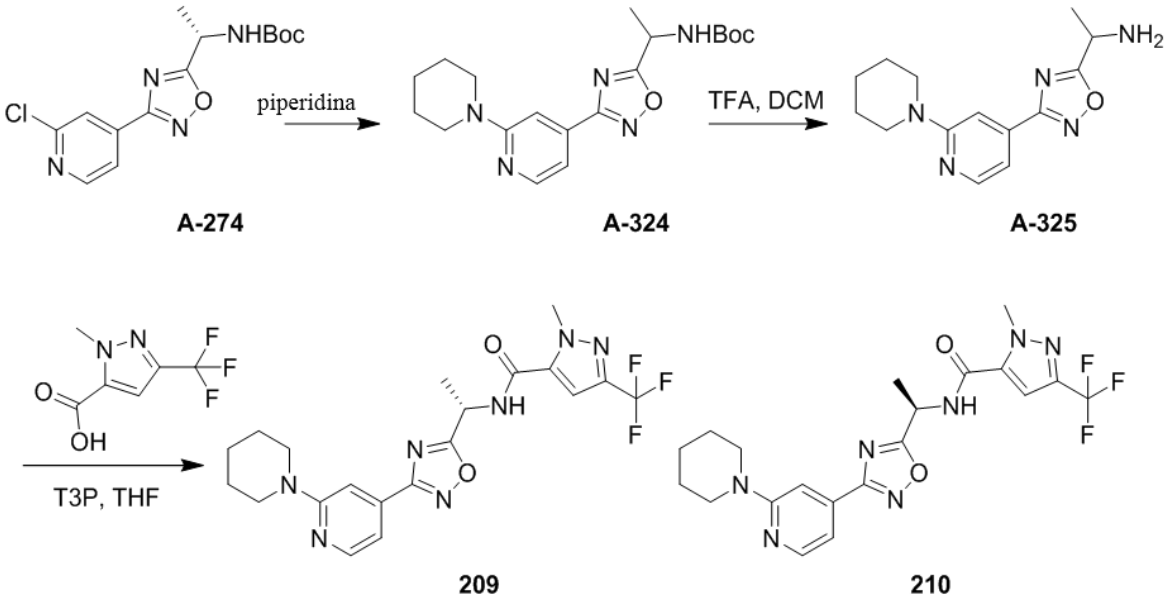
**Síntesis de (S)-1-(3-(2-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-323)**

A una solución agitada de compuesto **293** (350 mg, 0,88 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-323** (245 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (208)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió el compuesto **A-323** (230 mg, 0,77 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,32 ml, 2,32 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 40 %/PE para producir **208** (160 mg, 0,33 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 5,46 min, 99,2 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 473,1 (M+H), Rt 2,49 min, Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,15 min, Columna SFC: YMC Cellulose-SJ; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,30 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,52 (q, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,19-3,09 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 1,76 (d, 3H).

**Ejemplo 164. Síntesis de 209 y 210**




**Síntesis de (1-(3-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-324)**

A una solución de compuesto **A-274** (1,2 g, 3,7 mmol) en NMP (10,0 ml) se le añadió piperidina (629 mg, 7,39 mmol) y la mezcla se irradió en un microondas a 120 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc al 10 %/PE para producir el compuesto **A-324** (962 mg, 2,58 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido.**LCMS**: 374,3 (M+H), Rt 2,00 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de 1-(3-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-325)**

A una solución agitada del compuesto **A-324** (887 mg, 2,38 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir el compuesto **A-325** (316 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-1-metil-N-(1-(3-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (209) y (R)-1-metil-N-(1-(3-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (210)**

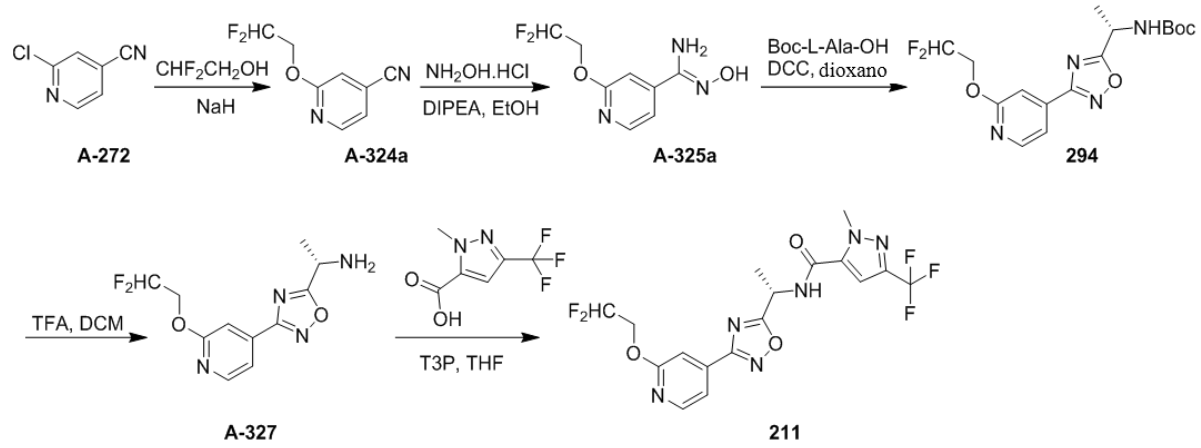
A una solución de A-325 (210 mg, 0,77 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,5 ml, 3,58 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. La mezcla racémica se separó mediante purificación por SFC para producir **209** (19,0 mg, 0,04 mmol, 5 % de rendimiento) y **210** (20,0 mg, 0,05 mmol, 5 % de rendimiento) como sólidos. Método quiral: Columna SFC: CHIRALCEL OX-H; fase móvil: 90:10 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina

al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. La estereoquímica de **209** y **210** se asignó aleatoriamente.

**209: HPLC**: Rt 3,68 min, 99,2 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 450,3 (M+H), Rt 2,05 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 4,8 min, columna SFC: CHIRALCEL OX-H; fase móvil: 90:10 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,21 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19-7,18 (m, 1H), 5,53 (q, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,64-3,61 (m, 4H), 1,77 (d, 3H), 1,73-1,67 (m, 6H).

**210: HPLC**: Rt 3,67 min, 99,1 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 450,2 (M+H), Rt 2,05 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 5,05 min, columna SFC: CHIRALCEL OX-H; fase móvil: 90:10 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,21-8,20 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 5,52 (q, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,63-3,60 (m, 4H), 1,76 (d, 3H), 1,72-1,67 (m, 6H).

**Ejemplo 165. Síntesis de 294 y 211**




**Síntesis de 2-(2,2-difluoroetoxi)isonicotinonitrilo (A-324a)**

Se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 866 mg, 21,65 mmol) en pequeñas porciones a una solución de 2,2-difluoroetanol (2,13 g, 25,98 mmol) en THF (35 ml) a 0 ºC. La suspensión resultante se agitó durante 5 min y se añadió 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (3,0 g, 21,65 mmol) a la mezcla en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 ºC y se trató con agua helada (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/PE para producir el compuesto **A-324a** (2,9 g, 15,7 mmol, 72 % de rendimiento). **LCMS**: 185,1 (M+H), Rt 2,46 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de (Z)-2-(2,2-difluoroetoxi)-N'-hidroxiisonicotinimidamida (A-325a)**

A una solución agitada de compuesto **A-324a** (2,9 g, 15,7 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,63 g, 23,44 mmol) y DIPEA (8,16 ml, 46,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (30 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró para producir el compuesto **A-325a** (3,4 g) como un sólido. Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (294)**

A una solución de compuesto **A-325a** (3,3 g, 15,3 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (2,9 g, 15,3 mmol) seguido de DCC (3,48 g, 16,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 7 %/PE, para producir el compuesto **294** (5,2 g, 14,0 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido. **LCMS**: 371,1 (M+H), Rt 2,48 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

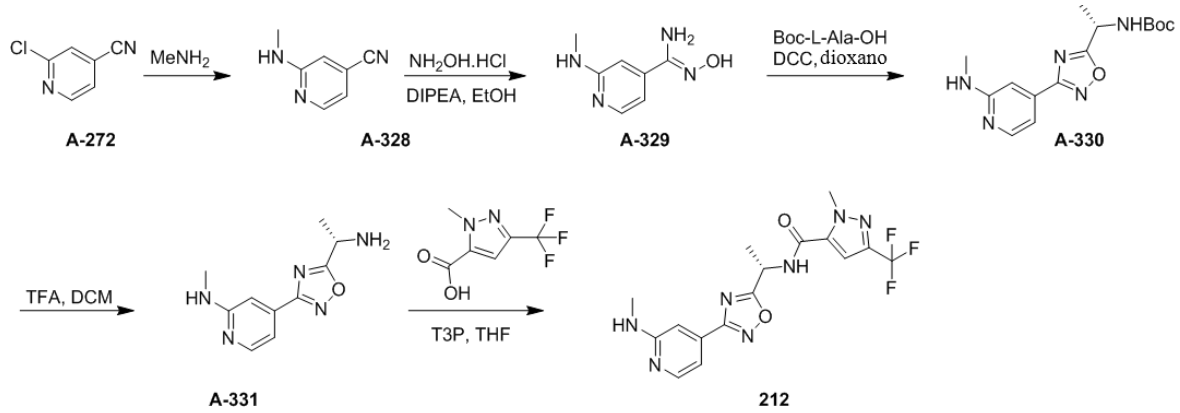
**Síntesis de (S)-1-(3-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-327)**

A una solución agitada del compuesto **294** (0,9 g, 2,43 mmol) in DCM (15,0 ml) se le añadió TFA (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-327** (297 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (211)**

A una solución de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió el compuesto **A-327** (240 mg, 0,88 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,32 ml, 2,32 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **211** (146 mg, 0,32 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 9,18; Columna: XBridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: $NH_4HCO_{3\ 10\ mM}$ en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 5,16 min, 99,2 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 447,1 (M+H), Rt 2,48 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,35 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,34-8,33 (m, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,24 (tt, 1H), 5,54 (q, 1H), 4,60 (dt, 2H), 4,19 (s, 3H), 1,77 (d, 3H).

**Ejemplo 166. Síntesis de 212**




**Síntesis de 2-(metilamino)isonicotinonitrilo (A-328)**

A una solución agitada de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (800 mg, 5,77 mmol) en NMP (8,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió metilamina (2,0 M en THF, 3,4 ml, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 120 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 12 %/PE para producir el compuesto **A-328** (720 mg, 5,4 mmol, 93 % de rendimiento). **LCMS**: 134,2 (M+H), Rt 1,71 min; Columna: ZORBAX Extend C-18 (50 x 4,6 mm), 5 µm; Fase móvil: A: Acetato de amonio 10 mM en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1,2 ml/min

**Síntesis de (Z)-N'-hidroxi-2-(metilamino)isonicotinimidamida (A-329)**

A una solución agitada de compuesto **A-328** (700 mg, 5,26 mmol) en etanol (10,0 ml) se le añadió DIPEA (2,75 ml, 15,77 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (547 mg, 7,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (20 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir el compuesto **A-329** (860 mg). Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-330)**

A una solución agitada de compuesto **A-329** (860 g, 5,2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió DCC (1,64 g, 7,94 mmol) y ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1,37 g, 7,22 mmol) a temperatura ambiente. La

reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 40 %/PE para producir el compuesto **A-330** (600 mg, 1,87 mmol, 36 % de rendimiento).**LCMS**: 320,2 (M+H), Rt 1,24 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de (S)-4-(5-(1-aminoetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-metilpiridin-2-amina (A-331)**

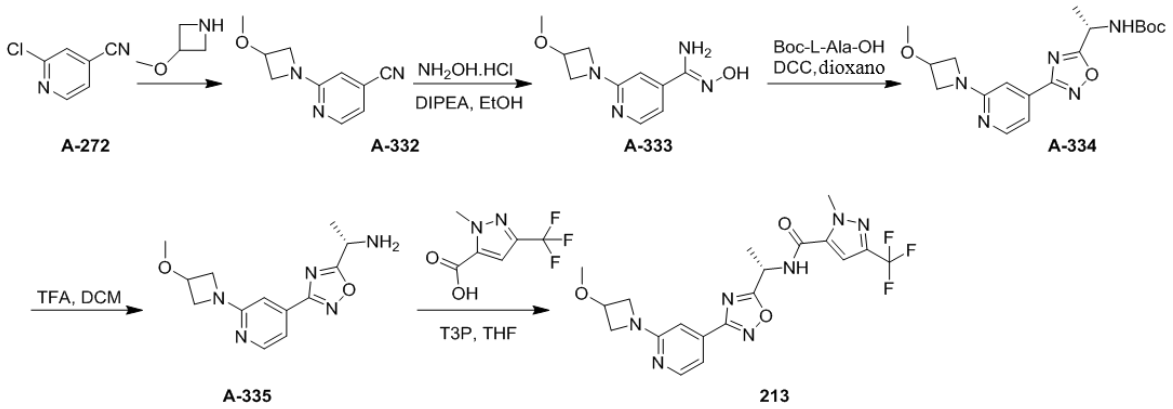
A una solución agitada de compuesto **A-330** (600 mg, 1,87 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-331** (270 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-1-metil-N-(1-(3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (212)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (239 mg, 1,23 mmol) en THF (10 ml) se le añadió el compuesto **A-331** (270 mg, 1,23 mmol) seguido de TEA (0,51 ml, 3,69 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 2,2 ml, 3,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **212** (178 mg, 0,44 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 11,39; Columna: Sunfire (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min.**HPLC**: Rt 3,16 min, 99,8 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 396,3 (M+H), Rt 1,45 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1,5

ml/min. **Método quiral:** Rt 1,4 min, columna SFC: YMC Amylose-SA; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,10-8,09 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 5,52 (q, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,76 (d, 3H).

**Ejemplo 167. Síntesis de 213**




**Síntesis de 2-(3-metoxiazetidin-1-il)isonicotinonitrilo (A-332)**

A una solución agitada de 2-cloropiridina-4-carbonitrilo (500 mg, 3,61 mmol) en NMP (5,0 ml) se le añadió DIPEA (1,89 ml, 10,83 mmol) y clorhidrato de 3-metoxiazetidina (0,54 g, 4,33 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se irradió en un microondas a 120 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 10 %/PE para producir el compuesto **A-332** (650 mg, 3,43 mmol, 95 % de rendimiento). **LCMS**: 190,2 (M+H), Rt 1,29 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de (Z)-N'-hidroxi-2-(3-metoxiazetidin-1-il)isonicotinimidamida (A-333)**

A una solución agitada de compuesto **A-332** (650 mg, 3,43 mmol) en etanol (10,0 ml) se le añadió DIPEA (1,73 ml, 10,46 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (363 mg, 5,23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (20 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para

producir el compuesto **A-333** (760 mg). Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-334)**

A una solución agitada de compuesto **A-333** (760 mg, 3,43 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió DCC (866 mg, 4,21 mmol) y ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico_(723 mg, 3,82 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 60 %/PE para producir el compuesto **A-334** (671 mg, 1,78 mmol, 51 % de rendimiento). **LCMS**: 376,2 (M+H), Rt 1,49 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de (S)-1-(3-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-335)**

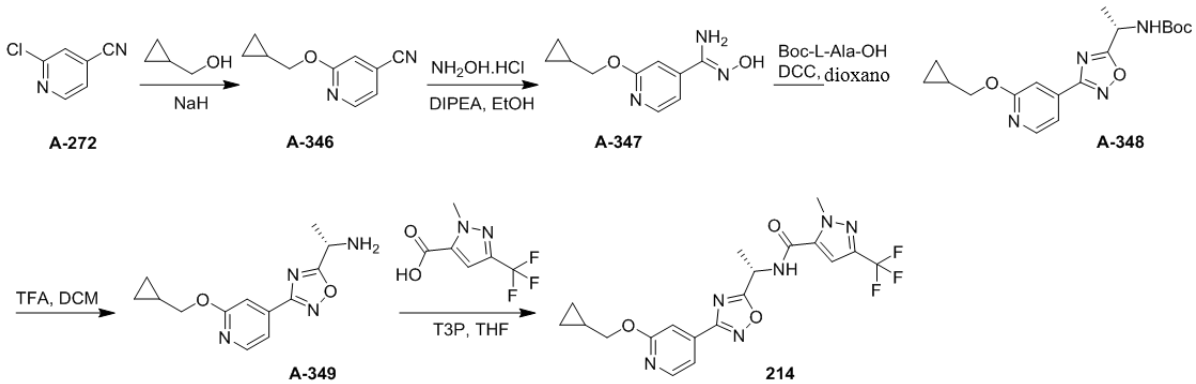
A una solución agitada de compuesto **A-334** (671 mg, 1,78 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-335** (290 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (213)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (183 mg, 0,94 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió el compuesto **A-335** (260 mg, 0,94 mmol) seguido de TEA (0,39 ml, 2,83 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,69 ml, 2,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó

mediante HPLC preparativa para producir **213** (186 mg, 0,41 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 9,32; Columna: Sunfire C18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min.**HPLC**: Rt 3,38 min, 99,5 %; Columna: XBridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 452,2 (M+H), Rt 1,67 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,45 min, columna SFC: YMC Amylose-SA; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,18-8,16 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,52 (q, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,76 (d, 3H).

**Ejemplo 168. Síntesis de 214**




**Síntesis de 2-(ciclopropilmetoxi)isonicotinonitrilo (A-346)**

A una solución de ciclopropilmetanol (0,58 g, 8,0 mmol) en THF (15,0 ml) se le añadió NaH (60 % en aceite mineral, 290 mg, 7,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (1,0 g, 7,22 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 ºC y se trató con agua helada (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/PE para producir A-346 (900 mg, 5,17 mmol, 71 % de rendimiento). **LCMS**: 175,2 (M+H), Rt 2,28 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de 2-(ciclopropilmetoxi)-N'-hidroxiisonicotinimidamida (A-347)**

A una solución agitada de compuesto **A-346** (900 mg, 5,17 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,54 g, 7,74 mmol) y DIPEA (2,7 ml, 15,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con agua (20 ml). La mezcla se trató con una solución de carbonato de sodio al 10 % (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-347** (1,05 g). Este se usó para la próxima etapa sin purificación.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-348)**

A una solución de compuesto **A-347** (1,05 g, 5,1 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1,22 g, 6,47 mmol) y DCC (1,47 g, 7,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 14 %/PE para producir el compuesto **A-348** (1,47 g, 4,1 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido.**LCMS**: 361,2 (M+H), Rt 2,71 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de (S)-1-(3-(2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-349)**

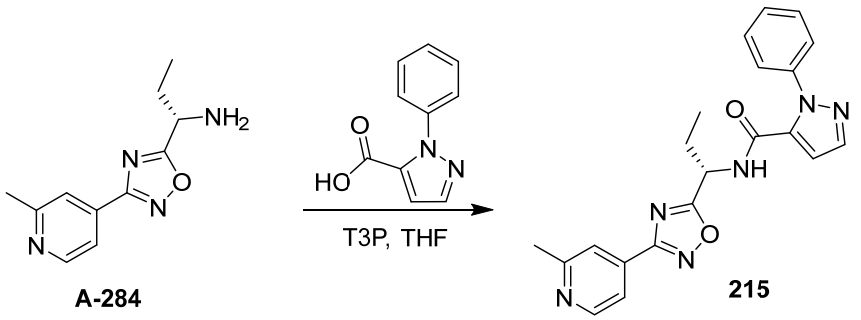
A una solución agitada de compuesto **A-348** (1,2 g, 3,33 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió TFA (3,9 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió THF (20 ml). La mezcla se trató con carbonato de silicio (3,0 g), se agitó durante 30 min y se filtró sobre celite. El filtrado se concentró para producir el compuesto **A-349** (720 mg). Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (214)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió A-349 (201 mg, 0,77 mmol) seguido de $Et_3N$

(0,32 ml, 2,32 mmol) y T3P (1,38 ml, 2,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **214** (111 mg, 0,25 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 11,55; Columna: X-Select C-18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 5,45 min, 99,1 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 437,2 (M+H), Rt 2,67 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 2,44 min, columna SFC: Lux C3; fase móvil: 85:15 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,27 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,53 (q, 1H), 4,20-4,18 (m, 5H), 1,77 (d, 3H), 1,35-1,29 (m, 1H), 0,65-0,60 (m, 2H), 0,40-0,36 (m, 2H).

**Ejemplo 169. Síntesis de 215**

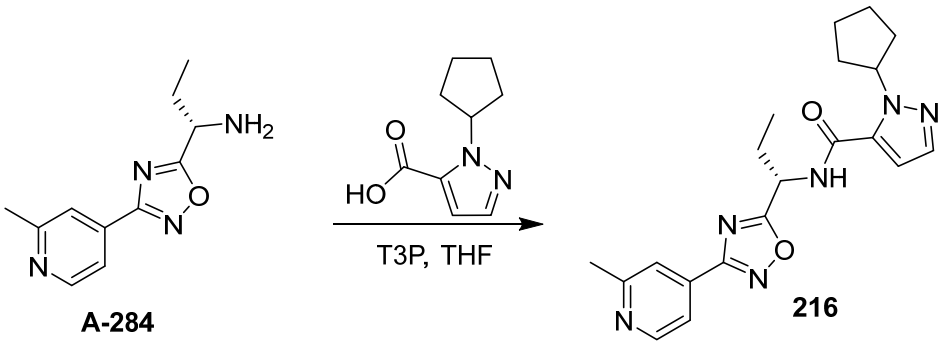



**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida (215)**

A una solución agitada de compuesto **A-284** (120 mg, 0,55 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió ácido 2-fenilpirazol-3-carboxílico (106 mg, 0,57 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,23 ml, 1,65 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 0,98 ml, 1,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **215** (56 mg, 0,14 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 5,85; Columna: YMC C-18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA

al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 2,80 min, 97,6 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 389,3 (M+H), Rt 1,63 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,76 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,62 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,48-7,38 (m, 5H), 6,97 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,23-2,03 (m, 2H), 1,09 (t, 3H).

**Ejemplo 169. Síntesis de 216**

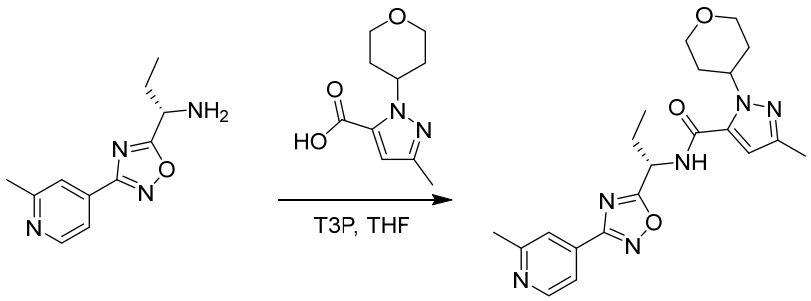



**Síntesis de (S)-1-ciclopentil-N-(1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida (216)**

A una solución agitada de compuesto **A-284** (120 mg, 0,55 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió ácido 2-ciclopentilpirazol-3-carboxílico (106 mg, 0,59 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,23 ml, 1,65 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 0,98 ml, 1,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **216** (72 mg, 0,18 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 8,05; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 3,30 min, 99,7 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 381,3 (M+H), Rt 2,00 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**Método quiral:** Rt 1,6 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40

(A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,60 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,58-5,50 (m, 1H), 5,35 (dd, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,28-1,88 (m, 8H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

**Ejemplo 170. Síntesis de 217**

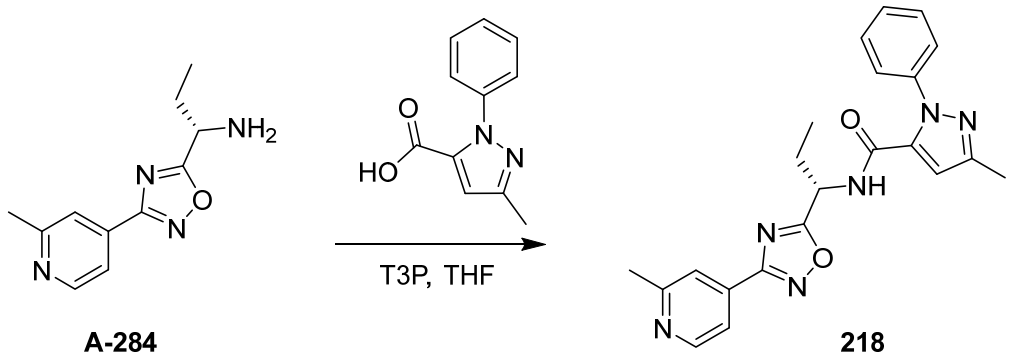



**A-284** **217**

**Síntesis de (S)-3-metil-N-(1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1-(tetrahidro-2H- piran-4-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (217)**

A una solución agitada de compuesto **A-284** (123 mg, 0,57 mmol) en THF (6,0 ml) se la añadió ácido 5-metil-2-tetrahidropiran-4-il-pirazol-3-carboxílico (120 mg, 0,57 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,24 ml, 1,7 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,01 ml, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **217** (68 mg, 0,16 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 12,65; Columna: X-Select (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: HCOOH al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 2,68 min, 98,3 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 411,2 (M+H), Rt 1,47 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**; Método quiral:** Rt 1,53 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,61 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,34 (dd, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,26-2,09 (m, 4H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).

**Ejemplo 171. Síntesis de 218**

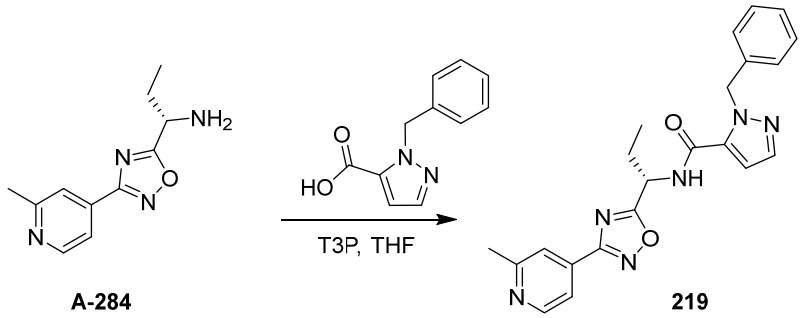



**A-284** **218**

**Síntesis de (S)-3-metil-N-(1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida (218)**

A una solución agitada de compuesto **A-284** (120 mg, 0,55 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió ácido 5-metil-2-fenil-pirazol-3-carboxílico (122 mg, 0,60 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,23 ml, 1,65 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,5 ml, 2,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **218** (20 mg, 0,05 mmol, 8 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 6,95; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: $NH_4OAc$ 10 mM en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 2,95 min, 97,1 % Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 403,1 (M+H), Rt 1,54 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**. Método quiral:** Rt 1,62 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 9,44 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,38-7,30 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

**Ejemplo 172. Síntesis de 219**

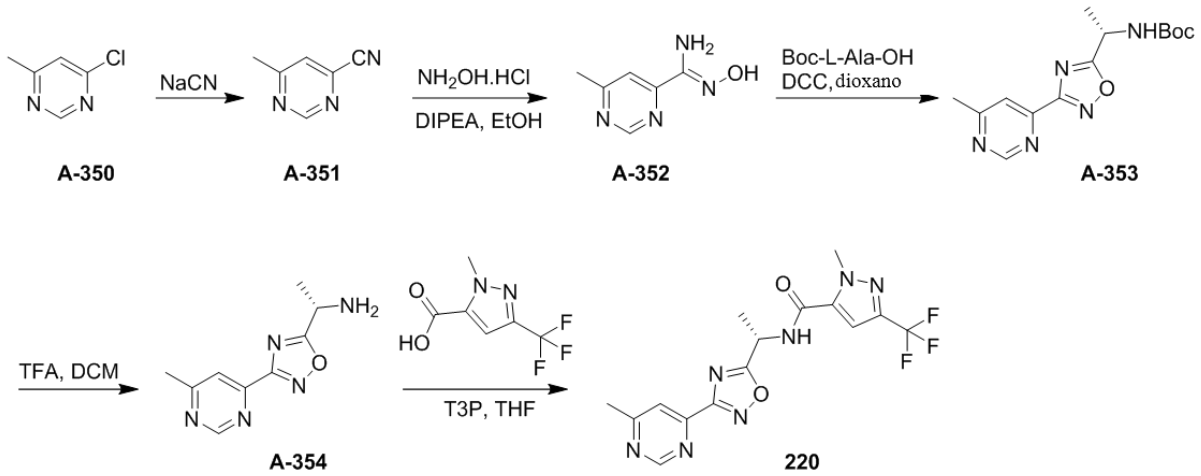



A-284 219

**Síntesis de (S)-1-bencil-N-(1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida (219)**

A una solución agitada de compuesto **A-284** (120 mg, 0,55 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió ácido 2-bencilpirazol-3-carboxílico (122 mg, 0,60 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,23 ml, 1,65 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,5 ml, 2,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **219** (95 mg, 0,23 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 7,46; Columna: YMC C-18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 3,29 min, 98,3 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 403,1 (M+H), Rt 1,66 min, Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**. Método quiral:** Rt 1,81 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,60 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,26-7,15 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 5,74 (d, 2H), 5,32 (q, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,06 (t, 3H).

**Ejemplo 173. Síntesis de 220**




**Síntesis de 6-metilpirimidina-4-carbonitrilo (A-351)**

A una solución agitada de 4-cloro-6-metil-pirimidina (**A-350**, 2,0 g, 15,56 mmol) en DMSO (25,0 ml) y agua (7,0 ml) se le añadió DABCO (0,87 g, 7,78 mmol) y NaCN (1,68 g, 34,23 mol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 7 h. La mezcla de reacción se trató con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (60 ml), se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/PE para producir A-351 (850 mg, 7,13 mmol, 45 % de rendimiento). **LCMS**: 120,2 (M+H), Rt 1,01 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de N'-hidroxi-6-metilpirimidina-4-carboximidamida (A-352)**

A una solución agitada de compuesto **A-351** (830 mg, 6,97 mmol) en etanol (10,0 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (726 mg, 10,45 mmol) y DIPEA (3,45 ml, 20,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (20 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir A-352 (850 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(6-metilpirimidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-353)**

A una solución agitada de compuesto **A-352** (530 mg, 3,47 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió DCC (859 mg, 4,16 mmol) y ácido (2S)-2-(terc-

butoxicarbonilamino)propanoico (984 mg, 5,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 29 %/PE para producir A-353 (520 mg, 1,7 mmol, 49 % de rendimiento). **LCMS**: 306,1 (M+H), Rt 2,04 min; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: $NH_4HCO_3$ 10 mM en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de (S)-1-(3-(6-metilpirimidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-354)**

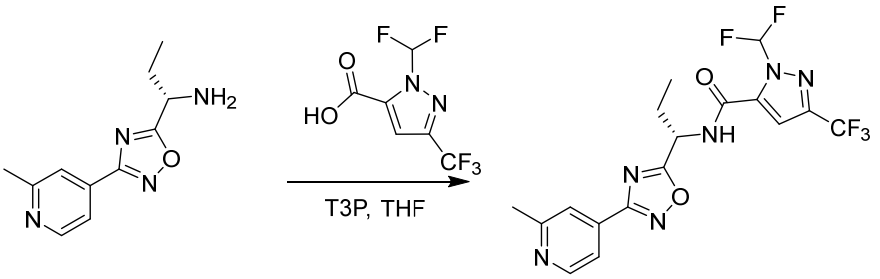
A una solución agitada de compuesto **A-353** (520 mg, 1,71 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió TFA (1,25 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución de $NaHCO_3$ al 10 % (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir el compuesto **A-354** (225 mg). El compuesto crudo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-1-metil-N-(1-(3-(6-metilpirimidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (220)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (213 mg, 1,1 mmol) y el compuesto **A-354** (280 mg, 1,1 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió $Et_3N$ (0,46 ml, 3,3 mmol) seguido de T3P (50 % en EtOAc, 0,98 ml, 3,3 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **220** (220 mg, 0,57 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido, Prep. Método HPLC: Rt 11,40; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: $NH_4OAc$ 10 mM en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 3,75 min, 99,2 % Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min; **LCMS**: 382,2 (M+H), Rt 1,89 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5

µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,21 min, columna SFC: YMC Celulosa-C; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 9,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,55 (q, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,77 (d, 3H).

**Ejemplo 174. Síntesis de 221**

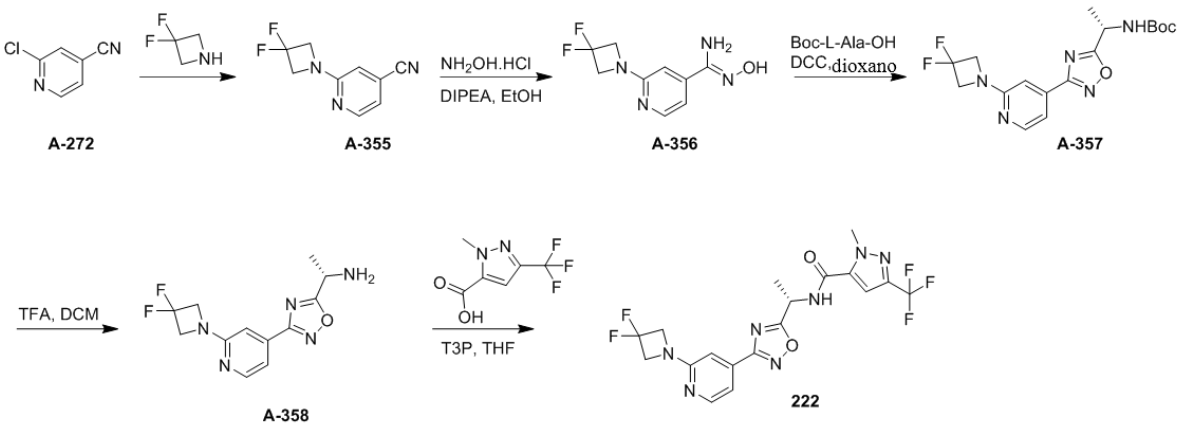



**A-284** **221**

**Síntesis de (S)-1-(difluorometil)-N-(1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (221)**

A una solución agitada de ácido 2-(difluorometil)-5-trifluorometil-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,57 mmol) y compuesto **A-284** (123 mg, 0,57 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió $Et_3N$ (0,24 ml, 1,7 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,01 ml, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml) se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **221** (125 mg, 0,33 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 12,23; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: $NH_4OAc$ 10 mM en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 2,84 min, 99,6 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 377,2 (M+H), Rt 1,67 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**. Método quiral:** Rt 1,4 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,60 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,38 (dd, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,12 (t, 3H).

**Ejemplo 175. Síntesis de 222**




**Síntesis de 2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)isonicotinonitrilo (A-355)**

A una solución agitada de 3,3-difluoroazetidina (**A-272**, 1,4 g, 10,86 mmol) en NMP (8,0 ml) se añadió le DIPEA (1,9 ml, 10,86 mmol) y 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (750 mg, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc al 20 %/PE para producir A-355 (750 mg, 3,84 mmol, 71 % de rendimiento).**LCMS**: 196,1 (M+H), Rt 1,86 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de 2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-N'-hidroxiisonicotinimidamida (A-356)**

A una solución agitada de compuesto **A-355** (750 mg, 3,84 mmol) en etanol (10,0 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,4 g, 5,81 mmol) y DIPEA (2,0 ml, 11,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (20 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-356** (840 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-357)**

A una solución agitada de compuesto **A-356** (840 mg, 3,68 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (0,7 g, 3,68 mmol)

seguido de DCC (0,83 g, 4,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc al 40 %/PE para producir el compuesto **A-357** (1,25 g, 3,3 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido.**LCMS**: 382,3 (M+H), Rt 2,29 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de (S)-1-(3-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-358)**

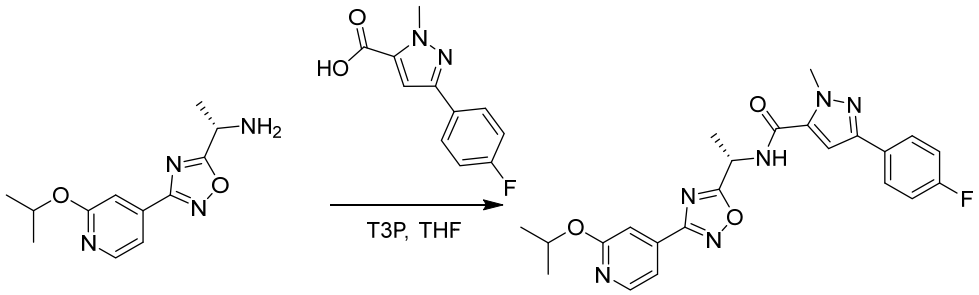
A una solución agitada de compuesto **A-357** (680 mg, 1,78 mmol) en DCM (8.0 mL) se le añadió TFA (2.0 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución de $NaHCO_3$ al 10 % (10,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir el compuesto **A-358** (465 mg). El compuesto crudo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (222)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió el compuesto **A-358** (260 mg, 0,92 mmol) seguido de T3P (50 % en EtOAc, 1,38 ml, 2,32 mmol) y $Et_3N$ (0,32 ml, 2,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **222** (23 mg, 0,05 mmol, 6 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 10,23; Columna: Atlantis C-18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 3,87 min, 99,9 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 458,2 (M+H), Rt 2,33 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50

x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 2,06 min, columna SFC: LUX C3; fase móvil: 85:15 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. RMN **$^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,28 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18-7,17 (m, 1H), 5,53 (q, 1H), 4,45 (t, 4H), 4,19 (s, 3H), 1,77 (d, 3H).

**Ejemplo 176. Síntesis de 223**

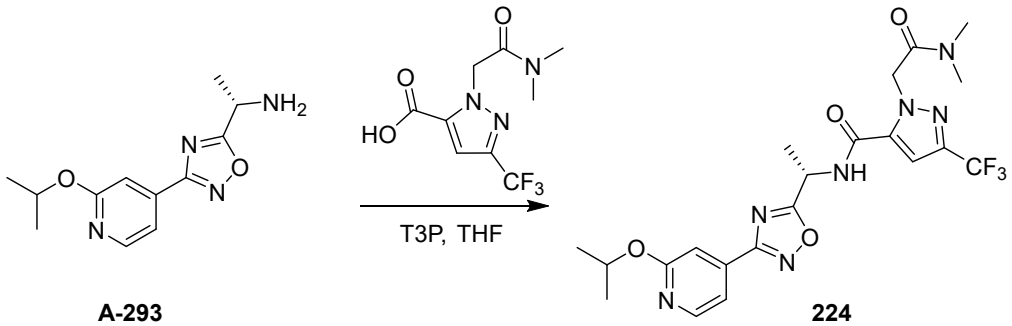



**A-293** **223**

**Síntesis de (S)-3-(4-fluorofenil)-N-(1-(3-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (223)**

A una solución agitada de compuesto **A-293** (120 mg, 0,48 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió ácido 5- (4-fluorofenil)-2-metil-pirazol-3-carboxílico (106 mg, 0,48 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,2 ml, 1,45 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 0,86 ml, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **223** (80 mg, 0,17 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 12,41; Columna: YMC C-18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 5,38 min, 98,5 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 451,1 (M+H), Rt 2,44 min, Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm, Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**. Método quiral:** Rt 1,94 min, columna SFC: YMC Cellulose-SC; fase móvil: 70:30 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = 0,5 % de isopropilamina en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,28 (d, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (t, 2H), 5,55 (q, 1H), 5,36-5,29 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), 1,37 (d, 6H).

**Ejemplo 177. Síntesis de 224**

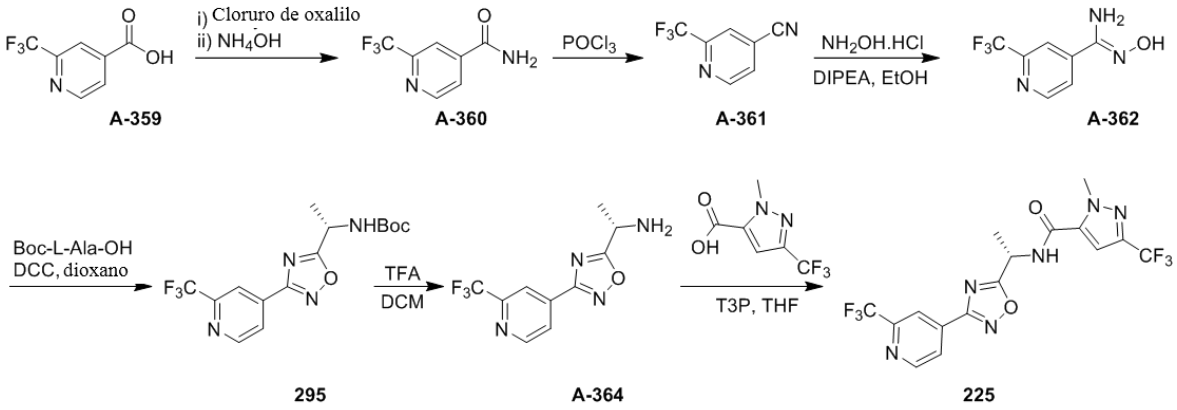



**A-293** **224**

**Síntesis de (S)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-N-(1-(3-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (224)**

A una solución agitada de ácido 2-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (128 mg, 0,48 mmol) y el compuesto **A-293** (120 mg, 0,48 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió $Et_3N$ (0,2 ml, 1,45 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 0,86 ml, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **224** (143 mg, 0,28 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 15,01; Columna: X-Select (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min.**HPLC**: Rt 4,82 min, 99,3 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 496,1 (M+H), Rt 2,23 min, Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**. Método quiral:** Rt 1,52 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 70:30 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = 0,5 % de isopropilamina en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,27 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 5,61-5,46 (m, 3H), 5,35-5,31 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,75 (d, 3H), 1,37 (d, 6H).

**Ejemplo 178. Síntesis de 295 y 225**




**Síntesis de 2-(trifluorometil)isonicotinamida (A-360)**

A una solución agitada de ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico (**A-359**, 2,0 g, 10,47 mmol) en DCM (20,0 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1,39 g, 10,99 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (0,05 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió $NH_4OH$ acuoso (2,0 ml) gota a gota a 0 ºC seguido de MeCN (10,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró para producir el compuesto **A-360** (1,3 g). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de 2-(trifluorometil)piridina-4-carbonitrilo (A-361)**

Se añadió $POCl_3$ (3,04 ml, 32,61 mmol) gota a gota al compuesto **A-360** (1,3 g, 6,84 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con una solución de NaOH al 50 % (10 ml). La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 8 %/PE para producir el compuesto **A-361** (520 mg, 3,0 mmol, 44 % de rendimiento). **LCMS**: 173,1 (M+H), Rt 1,84 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de N'-hidroxi-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamidina (A-362)**

A una solución agitada de compuesto **A-361** (520 mg, 3,02 mmol) en etanol (10,0 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (314 mg, 4,53 mmol) y DIPEA (1,58 ml, 9,05 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se

calentó a 80 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se trató con agua (15 ml) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir el compuesto **A-362** (580 mg). Este se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (295)**

A una solución agitada de compuesto **A-362** (580 mg, 2,83 mmol) en 1,4-dioxano (20,0 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (534 mg, 2,83 mmol) y DCC (640 mg, 3,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 12 %/PE para producir el compuesto **295** (840 mg, 2,34 mmol, 82 % de rendimiento). **LCMS**: 359,2 (M+H), Rt 2,42 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min

**Síntesis de (1S)-1-[3-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (A-364)**

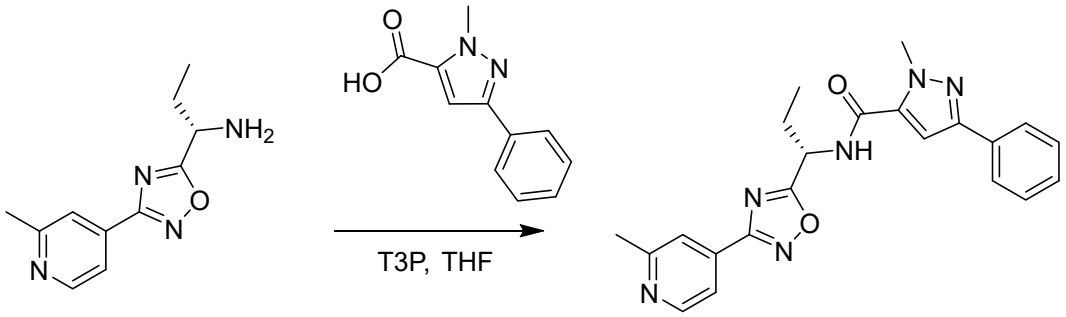
A una solución agitada de compuesto **295** (400 mg, 1,12 mmol) in DCM (8,0 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (20 ml). La mezcla se trató con solución saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, y se concentró para producir el compuesto **A-364** (260 mg). El compuesto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-1-metil-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (225)**

A una solución agitada de compuesto **A-364** (260 mg, 1,01 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (195 mg, 1,01 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,42 ml, 3,02 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,8 ml, 3,02 mmol). La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **225** (130 mg, 0,3 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 7,15; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 5,10 min, 99,5 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 435,0 (M+H), Rt 2,56 min, Columna: Atlantis dc-18 (50 x 4,6 mm), 5,0 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**. Método quiral:** Rt 1,73 min, columna SFC: LUX C3; fase móvil: 85:15 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,92 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,55 (q, 1H), 4,18 (s, 3H), 1,78 (d, 3H).

**Ejemplo 179. Síntesis de 226**



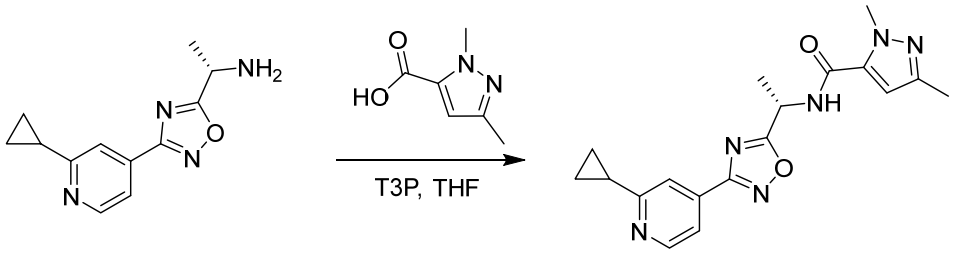

**A-284** **226**

**Síntesis de (S)-1-metil-N-(1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxamida (226)**

A una solución agitada de compuesto **A-284** (120 mg, 0,55 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-fenil-pirazol-3-carboxílico (122 mg, 0,60 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,23 ml, 1,65 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 1,5 ml, 2,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **226** (85 mg, 0,21 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 7,65; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase

móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 3,53 min, 99,8 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 403,1 (M+H), Rt 1,75 min, Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 2,47 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,61 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,40 (dd, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,31-2,12 (m, 2H), 1,15 (t, 3H).

**Ejemplo 180. Síntesis de 227**



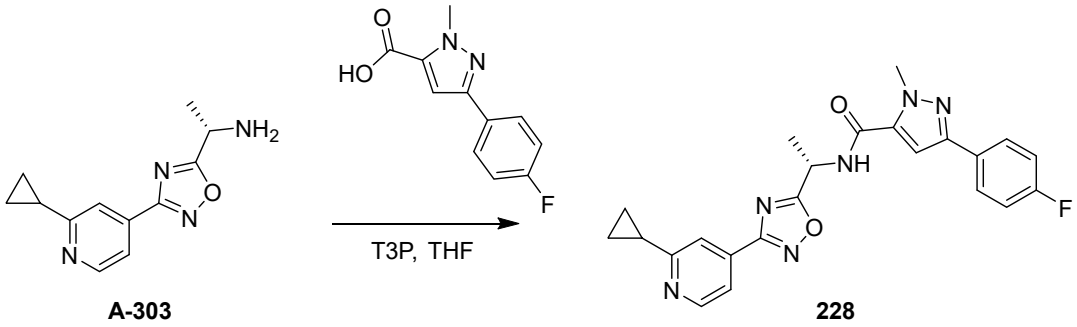

**A-303** **227**

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (227)**

A una solución de compuesto **A-303** (100 mg, 0,43 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió ácido 2,5-dimetilpirazol-3-carboxílico (84 mg, 0,60 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,18 ml, 1,3 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 0,78 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **227** (75 mg, 0,21 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 10,61; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: $NH_4OAc$ 10 mM en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 2,42 min, 99,8 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 353,2 (M+H), Rt 1,66 min, Columna: Zorbax XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**. Método quiral:** Rt 1,48 min, columna SFC: YMC Amylose-C; fase móvil:

60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,53 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,51 (q, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,76 (d, 3H), 1,12-1,02 (m, 4H).

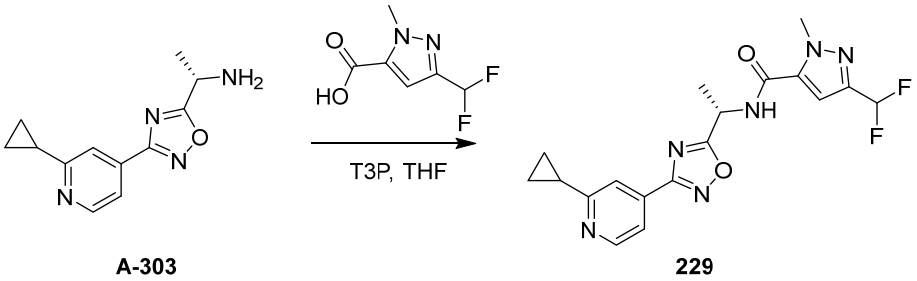
**Ejemplo 181. Síntesis de 228**




**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (228)**

A una solución de compuesto **A-303** (100 mg, 0,43 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió ácido 5- (4-fluorofenil)-2-metil-pirazol-3-carboxílico (105 mg, 0,48 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,18 ml, 1,3 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 0,78 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **228** (60 mg, 0,13 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 11,15; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 3,73 min, 98,4 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 433,1 (M+H), Rt 1,82 min, Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**. Método quiral:** Rt 2,56 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,53 (d, 1H), 7,85-7,81 (m, 3H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 5,55 (q, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,79 (d, 3H), 1,11-1,04 (m, 4H).

**Ejemplo 181. Síntesis de 229**

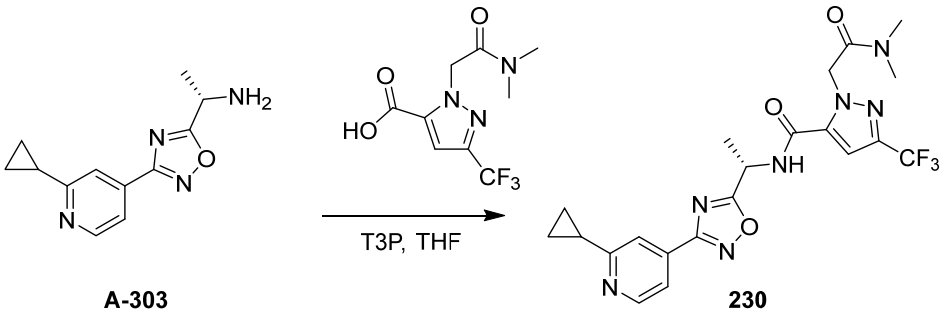



A-303 229

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (229)**

A una solución agitada de compuesto **A-303** (120 mg, 0,52 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió ácido 5-(difluorometil)-2-metil-pirazol-3-carboxílico (91 mg, 0,52 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,22 ml, 1,56 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 0,93 ml, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **229** (47 mg, 0,12 mmol, 23 % de rendimiento) como un líquido incoloro. Prep. Método HPLC: Rt 8,38; Columna: X-Select (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 2,94 min, 99,4 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 389,2 (M+H), Rt 2,06 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,55 min, Columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. RMN **$^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,54 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,78 (t, 1H), 5,53 (q, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,77 (d, 3H), 1,12-1,05 (m, 4H).

**Ejemplo 182. Síntesis de 230**

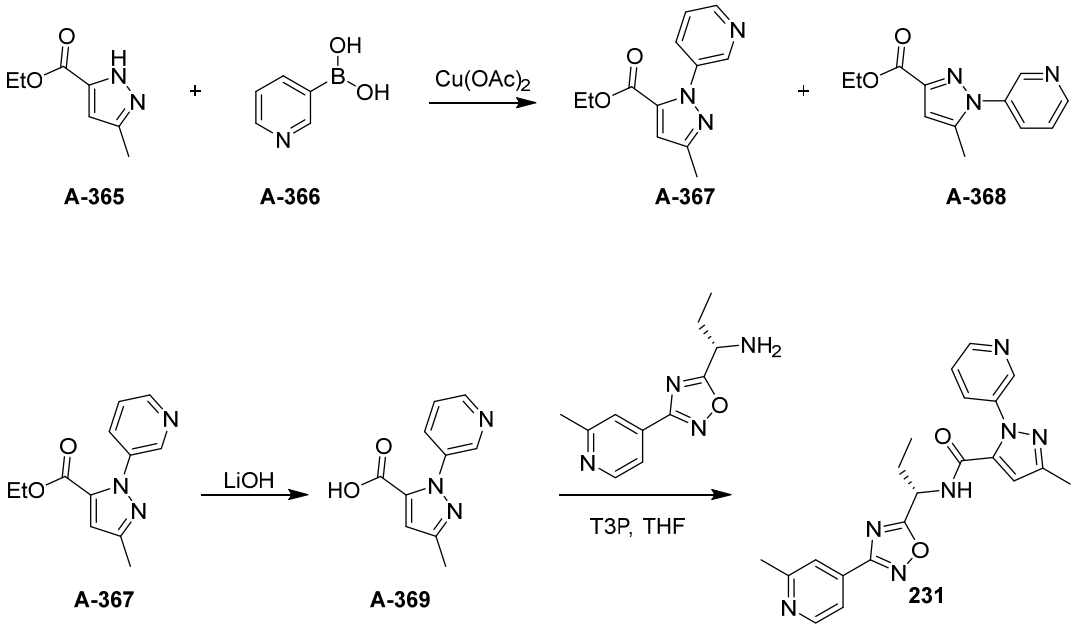



A-303 230

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (230)**

A una solución agitada de compuesto **A-303** (100 mg, 0,43 mmol) en THF (8,0 ml) se le añadió ácido 2-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (126 mg, 0,48 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,18 ml, 1,3 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 0,78 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **230** (85 mg, 0,17 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 8,51; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 3,11 min, 99,5 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 478,1 (M+H), Rt 2,04 min, columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min**. Método quiral:** Rt 1,51 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,53 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,61-5,45 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,76 (d, 3H), 1,12-1,04 (m, 4H),

**Ejemplo 183. Síntesis de 231**




A-365 A-366 A-367 A-368

A-367 A-369 231

**Síntesis de 3-metil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (A-367) y 5-metil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (A-368)**

A una solución agitada de 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (2,0 g, 12,97 mmol) en DCM (25,0 ml) se le añadió ácido 3-piridilborónico (3,18 g, 25,95 mmol) seguido de piridina (2,09 ml, 25,95 mmol), acetato de cobre (II) (3,53 g, 19,46 mmol) y tamices moleculares. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado y se lavó con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir A-367 (320 mg, 1,3 mmol, 10 % de rendimiento) y A-368 (150 mg, 0,65 mmol, 5 % de rendimiento). Prep. Método HPLC: Rt 12,0 (**A-368**) y 13,1 (A-367); Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **LCMS**: 232,3 (M+H), Rt 1,68 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. RMN **$^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,66-8,63 (m, 2H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,25 (q, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,26 (t, 3H). **LCMS**: 232,1 (M+H), Rt 1,49 min; Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min; **$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,81 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,66 (dd, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,39 (q, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,40 (t, 3H).

**Síntesis de ácido 3-metil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (A-369)**

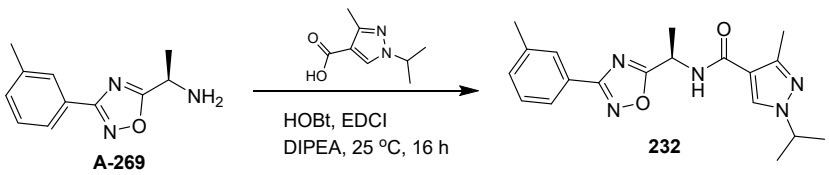
A una solución agitada de compuesto **A-367** (50 mg, 0,22 mmol) en metanol (2 ml), THF (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (18 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (10 ml). La mezcla se trató con HCl 1 N (1,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir el compuesto **A-369** (38 mg). El compuesto crudo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-3-metil-N-(1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (231)**

A una solución agitada de compuesto **A-369** (38 mg, 0,19 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió (1S)-1-[3-(2-metil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-1-amina (41 mg, 0,19

mmol) seguida de $Et_3N$ (0,08 ml, 0,56 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 0,33 ml, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **231** (7 mg, 0,02 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 9,69; Columna: X-Select C-18 (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 2,10 min, 98,5 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 404,1 (M+H), Rt 1,11 min, Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,53 min, columna SFC: Chiralcel OD-H; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,65 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,27 (dd, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,25-2,04 (m, 2H), 1,09 (t, 3H).

**Ejemplo 184. Síntesis de 232**

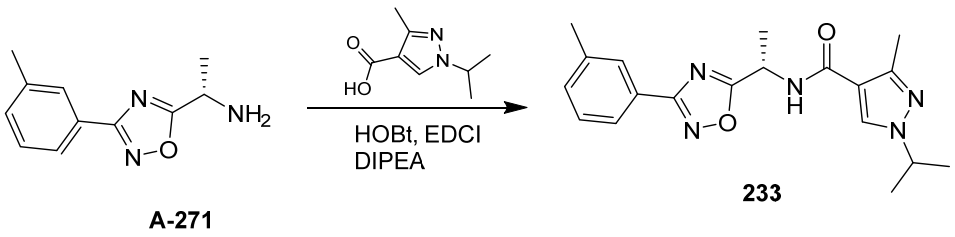



**A-269** **232**

A una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1R)-1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (120,84 mg, 0,59 mmol), la mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La reacción se inactivó con $H_2O$ (10 ml) y después se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó a partir de HPLC preparativa ((Boston Prime C18 150 x 30 mm, 5 µm) A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 17-47 % de B durante 8 minutos) para dar el producto como un aceite. La SFC analítica (columna: Chiralpak AS-3 150 mm × 4,6 mm I.D., 3 µm Fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %) Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, mantener 5 % de B durante 1,5 min Régimen de flujo: 2,5 ml/min

Temperatura de la columna: 35 ºC **ABPR**: 1500 psi) mostró 2 picos a 2,39 min (pico principal) y 2,55 min. A continuación, el producto se purificó mediante SFC (**DAICEL Chiralpak AS-H** 250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38ºC; 65 ml/min; 20 % de B; corrida de 8,60 min; 50 inyecciones, Rt del pico 1 = 5,57 min, Rt del pico 2 = 6,60 min) para dar el producto de 1-isopropil-3-metil-N-[(1R)-1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]pirazol-4-carboxamida (66,75 mg, 0,19 mmol, 32 % de rendimiento). (Rt = 2,39 min en SFC analítica) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) 400 MHz δ = 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,06 (br d, 1H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 4,46 (quin, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,69 (d, 3H), 1,48 (d, 6H).**LCMS** $R_t$ = 1,13 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,2, encontrada 354,0.

**Ejemplo 185. Síntesis de 233**

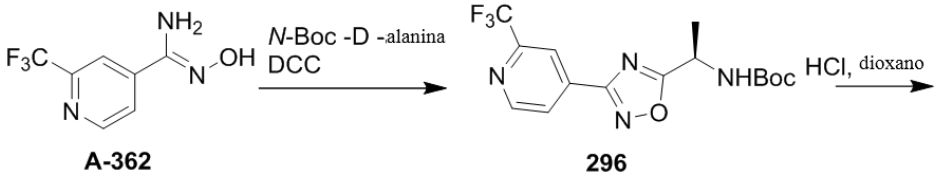



**A-271** **233**

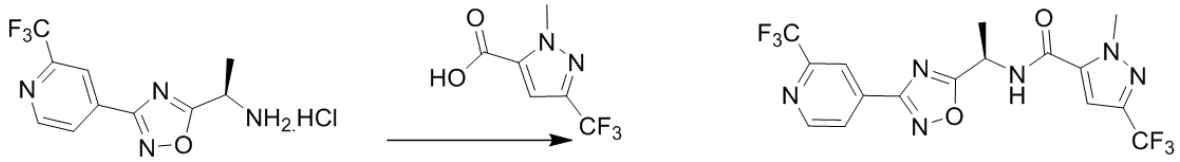
Una mezcla de ácido 1-isopropil-3-metil-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol), HOBt (160,69 mg, 1,19 mmol), EDCI (227,96 mg, 1,19 mmol), DIPEA (0,33 ml, 2,38 mmol) y (1S)-1-[3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (120,84 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 ml), la mezcla se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar el residuo. El residuo se diluyó con $H_2O$ (20 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 µm) A = $H_2O$ ($NH_4OH$ al 0,05 %) y B = $CH_3CN$; 40-60 % de B durante 9 minutos) para dar el producto crudo. La SFC analítica (columna: Chiralpak AS-3 150 mm × 4,6 mm I.D., 3 µm, Fase móvil: A: $CO_2$ B: etanol (DEA al 0,05 %), Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5 min y del 40 % al 5 % de B en 0,5 min, mantener 5 % de B durante 1,5 min, Régimen de flujo: 2,5 ml/min, temperatura de columna: 35 ºC, **ABPR**: 1500 psi.) mostró dos picos a 2,37 min y 2,55 min (pico principal). El producto se purificó mediante SFC (**DAICEL CHIRALPAK AS-H** (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = EtOH ($NH_3H_2O$ al 0,1 %); 38ºC; 60 ml/min; 20 % de B; corrida de 8 min; 10 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,8 min, Rt del pico 2 = 6 min) para dar el producto (50,77

mg, 0,14 mmol, 24 % de rendimiento) (Rt = 2,55 min en SFC analítica) como un sólido. **RMN $^1$H** (400 MHz, $CD_3CN$) $\delta_H$ = 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (br d, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,04 (br d, 1H), 5,46 - 5,37 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,66 (d, 3H), 1,44 (d, 6H). **LCMS** Rt = 1,20 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{19}H_{24}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 354,2, encontrada 354,1.

**Ejemplo 186. Síntesis de 296 y 234**




A-362 296




A-400 234

**Síntesis de (R)-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (296)**

A una solución agitada de **A-362** (1,5 g, 7,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió *N*-Boc -D -alanina (1,52 g, 8,04 mmol), seguido de DCC (1,66 g, 8,04 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró hasta la sequedad y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y después con una solución saturada de salmuera (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución EtOAc al 50 % en hexano. Las fracciones deseadas se concentraron hasta la sequedad a presión reducida para producir 1,5 g del compuesto deseado que se usó como tal en la etapa siguiente. Se purificaron 300 mg del compuesto mediante HPLC preparativa para producir **296**, *N*-[(1R)-1-[3-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo como un sólido (153 mg). **HPLC**: Rt 7,71 min, 99,80 %; Columna: HPLC-X-Bridge C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: $NH_3$ al 0,1 % en agua B: ACN; Régimen de flujo: 1,2 ml/min. **LCMS**: 359,15 (M+H), Rt 2,03 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **Método quiral:** Rt 3,90 min; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (150 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MTBE: IPA (60:40) Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B a

10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min, Longitud de onda: 270 nm; Flujo: 3 ml/min. RMN **$^1$H (400 MHz, DMSO):** $\delta_H$ = 9,02 (d, 1H), 8,3-8,24 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 5,05-5,00 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,40 (s, 9H).

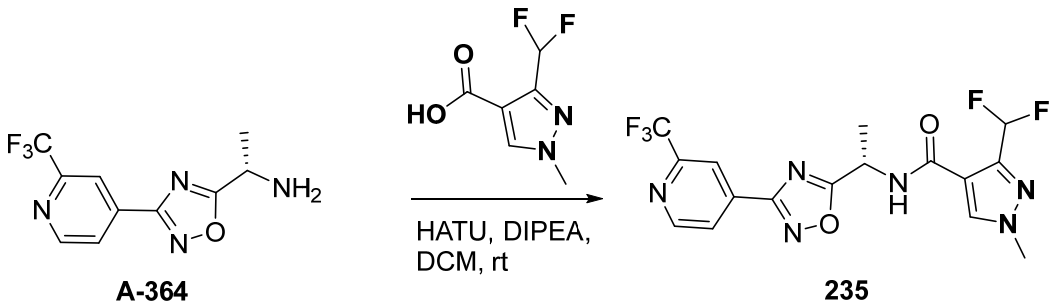
**Síntesis de clorhidrato de (1R)-1-[3-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (A-400)**

A una solución agitada de compuesto **296** (1,2 g, 3,35 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (15 ml) a 0 ºC. La reacción se llevó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. Después de completada, la masa de reacción se concentró hasta la sequedad para producir el compuesto **A-400** (0,80 g, 2,69 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido. El compuesto **A-400** se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de 2-metil-5-(trifluorometil)-*N*-[(1R)-1-[3-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]pirazol-3-carboxamida (234)**

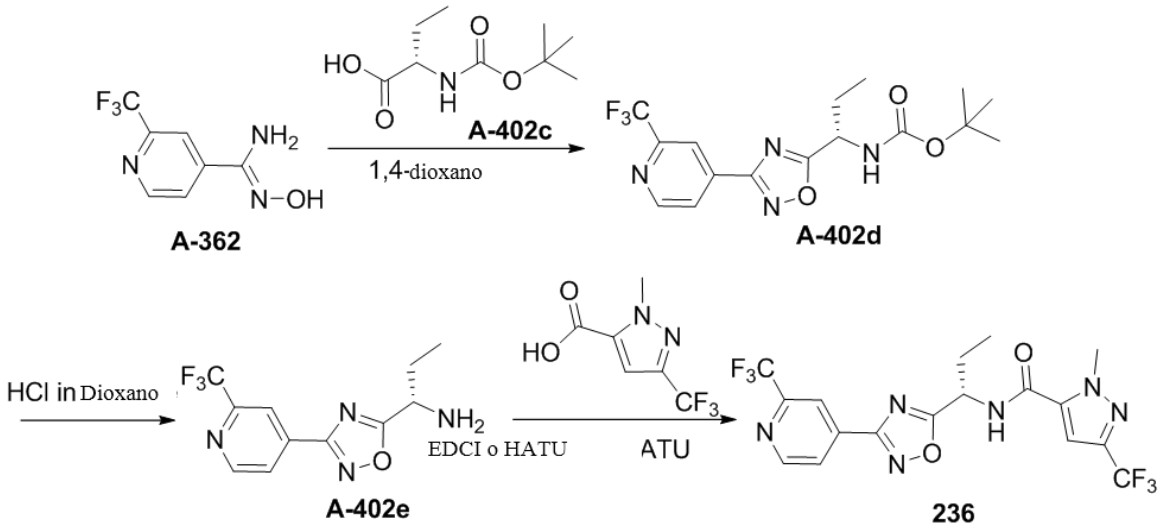
A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (150 mg, 0,77 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió el compuesto **A-400** (273,24 mg, 0,93 mmol). A esta solución se le añadió HATU (323,21 mg, 0,85 mmol), y DIPEA (0,27 ml, 1,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se trató con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución EtOAc al 50 % en hexano. Las fracciones deseadas se concentraron hasta la sequedad a presión reducida para producir **234** como un sólido (53 mg, 0,12 mmol, 15 % de rendimiento). **HPLC**: Rt 9,16 min, 99,8 %; Columna: X-select CSH C18 (4,6*150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua:ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS**: 435 (M+H), Rt 2,15 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm; **Método quiral:** Rt 3,61 min; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (150 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MTBE:IPA(60:40) Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B a 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min, Longitud de onda: 270 nm; Flujo: 3 ml/min. RMN **$^1$H (400 MHz, DMSO):** $\delta_H$ = 9,49 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,32-8,24 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 1,69 (d, 3H).

**Ejemplo 187. Síntesis de 235**




A una solución agitada de ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (90,73 mg, 0,52 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DIPEA (0,27 ml, 1,55 mmol) y HATU (293,83 mg, 0,77 mmol) a 0 ºC. A la mezcla de reacción resultante se le añadió **A-364** (166,98 mg, 0,57 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 12 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el compuesto crudo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **235** (82 mg, 0,19 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,13 min, 99,8 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua:ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS**: 417,20 (M+H), Rt 1,85 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO):** $\delta_H$ = 9,07 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29-8,26 (m, 2H),7,26 (t, 1H), 5,54-5,45 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,65 (d, 3H). **HPLC quiral:** Rt 3,27 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 20-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-20 % de B en 10 min, mantener 20 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 270 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 188. Síntesis de 236**



**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)carbamato de terc-butilo (A-402d)**

A una solución agitada de **A-362** (0,6 g, 2,92 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió**A-402c** (0,59 g, 2,92 mmol), DCC (0,6 g, 2,92) mmol y se agitó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (50 ml). El material orgánico se lavó con (2 x 15 ml) agua y (1 x 15 ml) solución saturada de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para producir el producto crudo. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución EtOAc al 50 % en hexano para producir el **A-402d deseado** (0,60 g, 1,29 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido.

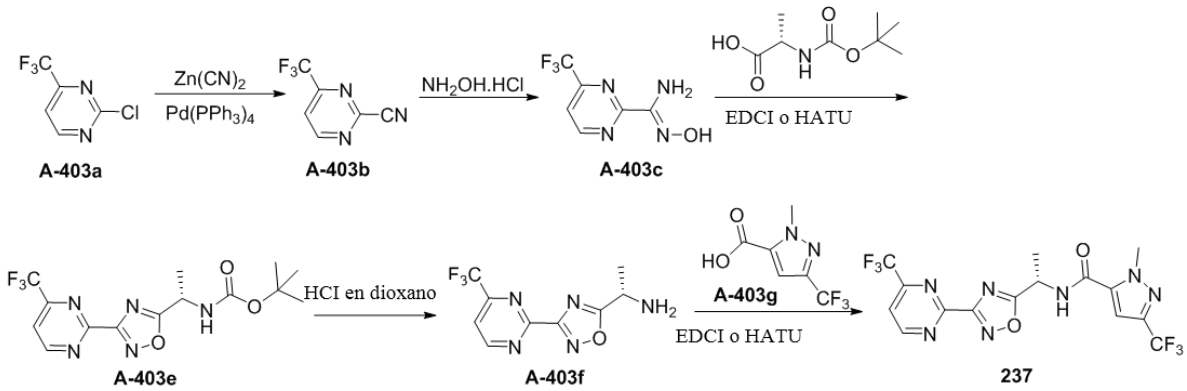
**Síntesis de (S)-1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-1-amina (A-402e)**

A una solución agitada de **A-402d** (0,6 g, 1,61 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml, 1,61 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 6 h. Después de completada, la mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad para producir **A-402e** (0,48 g, 1,49 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-1-metil-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1H-pirazol-5-carboxamida (236)**

A una solución agitada de **A-402e** (0,32 g, 1,03 mmol) y ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,2 g, 1,03 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió HATU (0,47 g, 1,24 mmol) seguido de DIPEA (0,18 ml, 1,03 mmol) y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (1 x 10 ml) y se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc al 50 % en hexano como eluyente para producir **236** (58 mg, 0,12 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 7,95 min, 99,7 %; Columna: X-Bridge C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: $NH_3$ al 0,1 % en agua B: ACN; Régimen de flujo: 1,2 ml/min. **LCMS** : 449,04 (M+H), Rt 2,21 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,43 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,28-8,27 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 5,38-5,28 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,21 – 2,00 (m, 2H), 1,03 (t, 3H).

**Ejemplo 189. Síntesis de 237**




**Síntesis de 4-(trifluorometil)pirimidina-2-carbonitrilo (A-403b)**

A una solución agitada de **A-403a** (2 g, 10,96 mmol)) y cianuro de zinc (769,19 mg, 6,57 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,3 g, 1,1 mmol) a TA y se agitó a 110 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante el uso de agua (50 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre $Na_2SO_4$ y se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 5-10 %/hexano como eluyente para producir **A-403b** (1,8 g, 10,39 mmol, 94 % de rendimiento).

**Síntesis de (Z)-N'-hidroxi-4-(trifluorometil)pirimidina-2-carboximidamida (A-403c)**

A una solución agitada de **A-403b** (1 g, 5,78 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (602,17 mg, 8,67 mmol) y TEA (1,61 ml, 11,55 mmol) a TA y se agitó a 70 ºC durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se separó, se secó con $Na_2SO_4$ y se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 10-20 %/Hexano como eluyente para producir **A-403c** (1 g, 4,75 mmol, 82 % de rendimiento).

**Síntesis de (S)-(1-(3-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-403e)**

A una solución agitada de **A-403c** (1 g, 4,85 mmol) y (terc-butoxicarbonil)-L-alanina (917,92 mg, 4,85 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió DCC (1089,31 mg, 5,29 mmol) y se agitó a 75 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se separó, se secó sobre $Na_2SO_4$ y se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y

EtOAc al 20-30 %/Hexano como eluyente para producir **A403-e** (1 g, 2,42 mmol, 49 % de rendimiento).

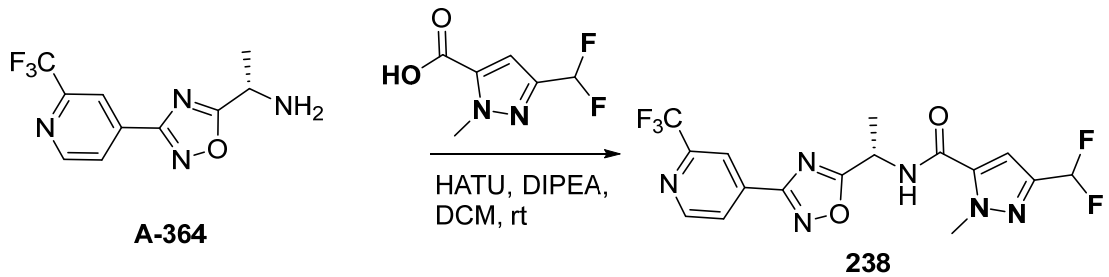
**Síntesis de (S)-1-(3-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A403-f)**

A una solución agitada de **A403-e** (1 g, 2,78 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml, 2,78 mmol) a 0 ºC y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir el producto crudo. A continuación, el producto crudo se lavó con éter dietílico para producir **A-403f** (300 mg, 0,81 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido.

**(S)-1-metil-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (237)**

A una solución agitada de **A-403f** (0,15 g, 0,51 mmol) y **A-403g** (118,18 mg, 0,61 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron HATU (289,37 mg, 0,76 mmol) seguido de DIPEA (0,18 ml, 1,01 mmol) a TA y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y DCM (100 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre $Na_2SO_4$ y se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30-80 % 50 % en hexano como eluyente para producir **237** (152,86 mg, 0,35 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,36 min, 99,7 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua:ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 435,95 (M+H), Rt 1,99 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,47 (d, 1H), 9,38 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,52-5,44 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 1,67 (d, 3H).

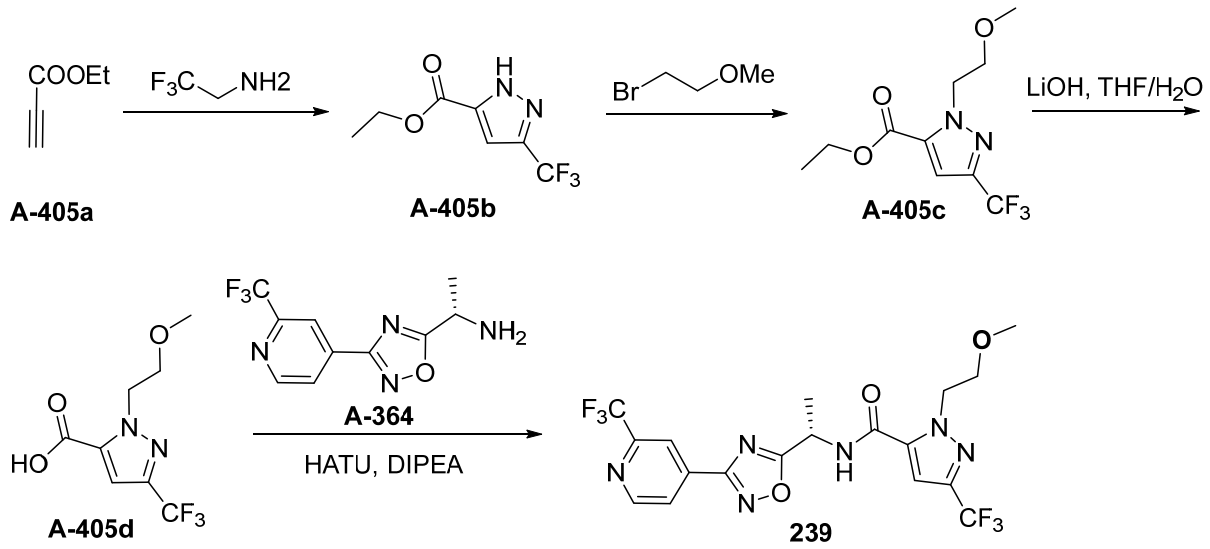
**Ejemplo 190. Síntesis de 238**




A una solución agitada de ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (59,77 mg, 0,34 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió DIPEA (0,15 ml, 0,85 mmol) y HATU (193,56 mg, 0,51 mmol) a 0 ºC. A la mezcla de reacción resultante se le añadió **A-364** (100 mg, 0,34 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 3 h. Después de

completada, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **238** (55 mg, 0,13 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,68 min, 99,9 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua:ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS**: 417,15 (M+H), Rt 2,11 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO):** $\delta_H$ = 9,43 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,51-5,47 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,69 (d, 3H).

**Ejemplo 191. Síntesis de 239**




**Síntesis de 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (A-405b)**

A una solución agitada de nitrito de sodio (3,52 g, 50,97 mmol) en tolueno: agua (80:40 ml) se le añadió clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (6,91 g, 50,97 mmol) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se cargó con **A-405a** (5 g, 50,97 mmol) y se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (150 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo. A continuación, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice de malla 100-200; EtOAc al 5-8 % en hexano como eluyente) para producir **A-405b** (6,1 g, 29,19 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de 2-(2-metoxietil)-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxilato de etilo (A-405c)**

A una solución agitada de **A-405b** (1 g, 4,8 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,33 g, 9,61 mmol) seguido de 1-bromo-2-metoxi-etano (0,8 g, 5,77 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua fría (5 x 25 ml), solución de salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice de malla 100-200, EtOAc al 10-12 % en hexano como eluyente) para producir **A-405c** (600 mg, 2,18 mmol, 45 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de ácido 1-(2-metoxietil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (A-405d)**

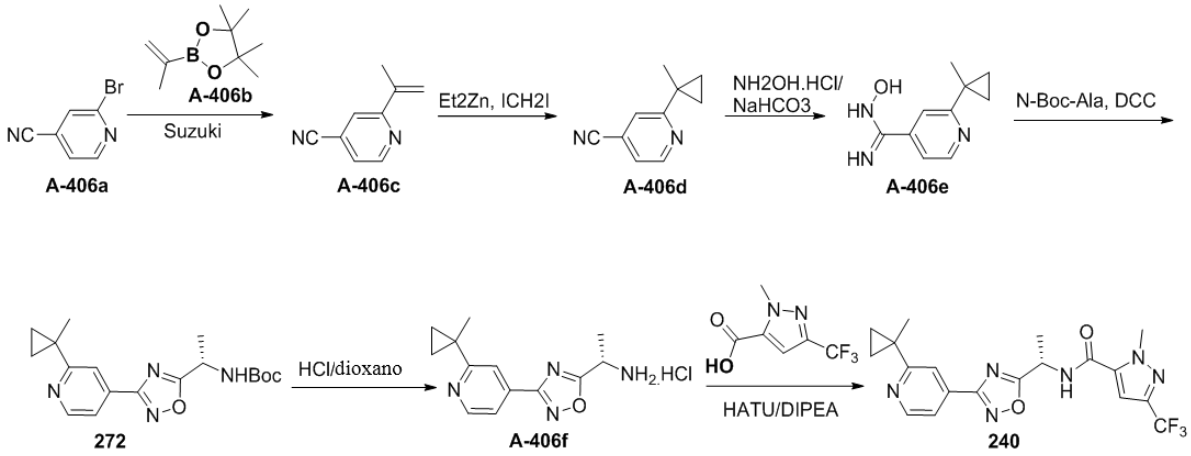
A una solución agitada de **A-405c** (250 mg, 0,94 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (44,98 mg, 1,88 mmol) en agua (3 ml) a 0 ºC y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se diluyó con agua (5 ml), se acidificó con una solución de HCl 1 N a pH 4 y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó y se evaporó a presión reducida para producir **A-405d** (200 mg, 0,83 mmol, 89 % e rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-1-(2-metoxietil)-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (239)**

A una solución agitada de **A-405d** (100 mg, 0,42 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió **A-364** (148,47 mg, 0,50 mmol), HATU (239,48 mg, 0,63 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,84 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), y se lavó con agua (3 × 15 ml) seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó para producir el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice de malla 100-200, EtOAc al 2-4 % en hexano como eluyente) para producir **239** (35 mg, 0,07 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 9,67 min, 99,9 %; Columna: X-select CSH C18 (4,6*150) mm, 5 µm; Fase móvil: bicarbonato de amonio 10 mM en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS**: 479,04 (M+H), Rt 2,10 min, Columna: X-select CSH C18 (3,0*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,55 (d, 1H), 9,05 – 8,99 (m, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,52-5,46 (m, 1H), 4,81 – 4,64 (m, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,69 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 3,12 min, 100 %; Columna SFC:

DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B a 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 270 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 192. Síntesis de 240**




**Síntesis de 2-(prop-1-en-2-il)isonicotinonitrilo (A-406c)**

A una solución agitada de **A-406a** (5 g, 27,32 mmol) en 1,4 dioxano (50 ml) y agua (50 ml) se añadió **A-406b** (6,89 g, 40,98 mmol) y carbonato de sodio (8,69 g, 81,96 mmol) y se desgasificó con argón durante 30 minutos. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (30 ml) y EtOAc (100 ml) y los orgánicos se lavaron con solución saturada de salmuera (1 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró hasta la sequedad. A continuación, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución EtOAc al 50 % en hexano. Las fracciones deseadas se concentraron hasta la sequedad para producir el producto deseado **A-406c** (3 g, 20,241 mmol, 74 % de rendimiento) como un producto sólido.

**Síntesis de 2-(1-metilciclopropil)isonicotinonitrilo (A-406d)**

Una solución agitada de solución de dietil zinc 1,0 M en hexanos (41,61 ml, 41,62 mmol) se añadió a DCM (100 ml) a 0 °C seguido de diyodometano (3,36 ml, 41,62 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Después se añadió gota a gota **A-406c** (1,5 g, 10,4 mmol) en DCM (20 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó a TA durante 1,5 h. La reacción se inactivó con $NH_4Cl$ sat. a 0 °C y se diluyó con DCM (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con 1 x 30 ml de solución saturada de salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para obtener el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución EtOAc al 20 % en hexano para

producir el producto deseado **A-406d** (0,40 g, 1,22 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de N-hidroxi-2-(1-metilciclopropil)isonicotinimidamida (A-406e)**

A una solución agitada de **A-406d** (0,4 g, 2,53 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,31 g, 3,79 mmol) y trietilamina (0,51 g, 5,06 mmol) y se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad y el residuo se recogió en EtOAc (60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y después con una solución saturada de salmuera (1 x 30 ml). A continuación se separó la capa orgánica, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para producir el producto deseado **A-406e** (0,48 g, 2,04 mmol, 80 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(1-metilciclopropil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (272)**

A una solución agitada de **A-406e** (0,48 g, 2,51 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió N-Boc-L-alanina (0,52 g, 2,76 mmol) y DCC (0,57 g, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 horas. Después de completada, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc (30 ml). Los orgánicos se lavaron con agua (2 x 10 ml) y una solución saturada de salmuera (1 x 10 ml). A continuación, la capa orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$ antes de la concentración para obtener el crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución EtOAc al 30 % en hexano para producir el compuesto deseado (0,80 g, 2,28 mmol, 91 % de rendimiento). A partir de este material se purificaron 200 mg mediante HPLC preparativa para producir (35 mg) de **272**. **HPLC**: Rt 8,00 min, 98,4 %; Columna: X-Bridge C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: $NH_3$ 0,1 en agua, B: Acetonitrilo; Régimen de flujo: 1,2 ml/min. **LCMS** : 345,15 (M+H), Rt 2,27 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 8,65 (d, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 6H), 1,42-1,34 (m, 9H), 1,25-1,20 (m, 2H), 0,92-0,85 (m, 2H). **Método quiral:** Rt 4,91 min, 99,2 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 290 nm, Flujo: 3 ml/min.

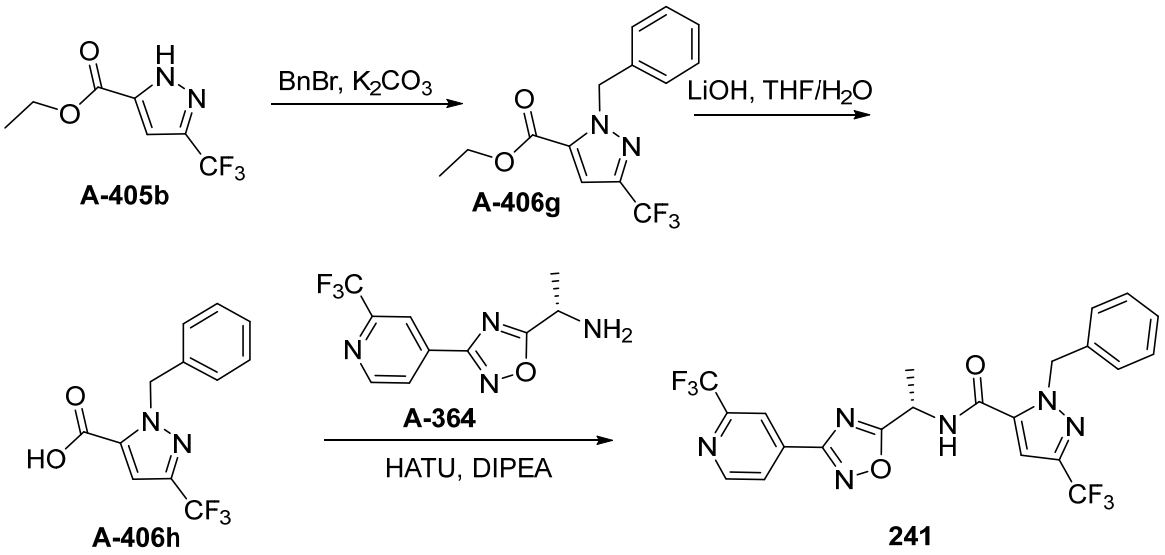
**Síntesis de clorhidrato de (S)-1-(3-(2-(1-metilciclopropil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-406f)**

A una solución agitada de **272** (0,6 g, 1,74 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (6 ml) a 0 ºC y se agitó durante 6 h. Después de completada, la reacción se concentró para producir el producto deseado **A-406f** (0,40 g, 1,32 mmol, 76 % de rendimiento).

**Síntesis de (S)-1-metil-N-(1-(3-(2-(1-metilciclopropil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (240)**

A una solución agitada de **A-406f** (0,22 g, 0,77 mmol) y ácido **1**-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,15 g, 0,77 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió HATU (0,32 g, 0,85 mmol) seguido de DIPEA (0,27 ml, 1,55 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 6 h. Después de completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y DCM (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con (1 x 20 ml) solución saturada de salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución EtOAc al 30 % en hexano y se concentró para producir el compuesto **240** (110 mg, 0,25 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 9,20 min, 98,4 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua:ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 421,20 (M+H), Rt 2,13 min; Columna: X-select CSH (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,46 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,52-5,44 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 1,68 (d, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,22 (d, 2H), 0,92-0,86 (m, 2H). **Método quiral:** Rt 3,71 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-25 % de B en 5 min, mantener 25 % de B hasta 9 min, 25-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 290 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 193. Síntesis de 241**




**Síntesis de 1-bencil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (A-406g)**

A una solución agitada de **A-405b** (0,5 g, 2,4 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (663,88 mg, 4,8 mmol) seguido de la adición de bromuro de bencilo (0,34 ml, 2,88 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua fría (20 ml) y después solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir **A-406g** (500 mg, 1,55 mmol, 64 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de ácido 1-bencil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (A-406h)**

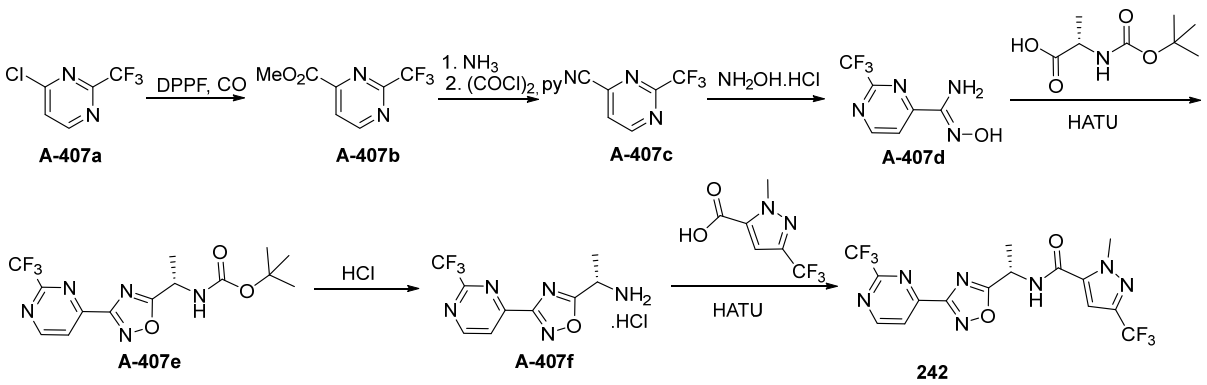
A una solución agitada de **A-406g** (500 mg, 1,68 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio.$H_2O$ (140,7 mg, 3,35 mmol) en agua (5 ml) a 0 ºC y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se acidificó con HCl 2 N (5 ml) lo que dio lugar a la precipitación. El precipitado formado se filtró y se secó a presión reducida para producir **A-406h** (300 mg, 1,08 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-1-bencil-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (241)**

A una solución agitada de **A-406h** (200 mg, 0,74 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió **A-364** (229,3 mg, 0,890 mmol), HATU (337,7 mg, 0,89 mmol) y DIPEA (0,26 ml, 1,48 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera. La capa acuosa se extrajo una vez más con DCM (25 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna

ultrarrápida mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 15 % en hexano como eluyente para producir **241** (35 mg, 0,06 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 9,93 min, 95,4 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua:ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 511,15 (M+H), Rt 2,25 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,57 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,30-8,24 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,30-7,14 (m, 5H), 5,82-5,72 (m, 2H), 5,51-5,72 (m, 1H), 1,68 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 3,61 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) Alcohol isopropílico, gradiente: 10-15 % de B en 5 min, mantener 15 % de B hasta 9 min, 15-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 280 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 194. Síntesis de 242**




**Síntesis de 2-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxilato de metilo (A-407b)**

A una solución de **A-407a** (1 g, 5,48 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió trietilamina (0,57 ml, 4,11 mmol), 1,1′-ferrocenodiil-bis(difenilfosfina) (303,72 mg, 0,55 mmol) y acetato de paladio (II) (0,06 g, 0,27 mmol) La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC en atmósfera de monóxido de carbono (60 psi) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se secó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 15-18 % en hexano como eluyente para producir **A-407b** (700 mg, 3,4 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de 2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbonitrilo (A-407c)**

A una solución de **A-407b** (600 mg, 2,91 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió amoniaco 7 M en metanol (1,27 ml, 58,22 mmol) y se agitó a 50 ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para producir un sólido que se lavó

con pentano (20 ml) y se secó a presión reducida para producir el producto (500 mg, 2,52 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido. A una solución de cloruro de oxalilo (166,04 mg, 1,31 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió piridina (0,63 ml, 7,85 mmol) y una solución de 2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxamida (500 mg, 2,62 mmol) en DMF (5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 3 h y después se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo que se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua fría (5 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir **A-407c** (400 mg, 2,03 mmol, 78 % de rendimiento) como un líquido

**Síntesis de (Z)-N'-hidroxi-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboximidamida (A-407d)**

A una solución de **A-407c** (400 mg, 2,31 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (284,33 mg, 3,47 mmol) seguido de trietilamina (0,64 ml, 4,62 mmol) y después la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 5 h. El solvente se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo que se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir **A-407d** (520 mg, 2,47 mmol, cuantitativo) como un sólido.

**Síntesis de ((S)-(1-(3-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-407e)**

A una solución de **A-407d** (515 mg, 2,5 mmol) y ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (520 mg, 2,75 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió DCC (566,14 mg, 2,75 mmol) y se agitó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (3 x 25 ml), seguido de salmuera (25 ml) y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice de malla 100-200 y 12-14 % de EtOAc en hexano como eluyente para producir **A-407e** (150 mg, 0,38 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de clorhidrato de (S)-1-(3-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-407f)**

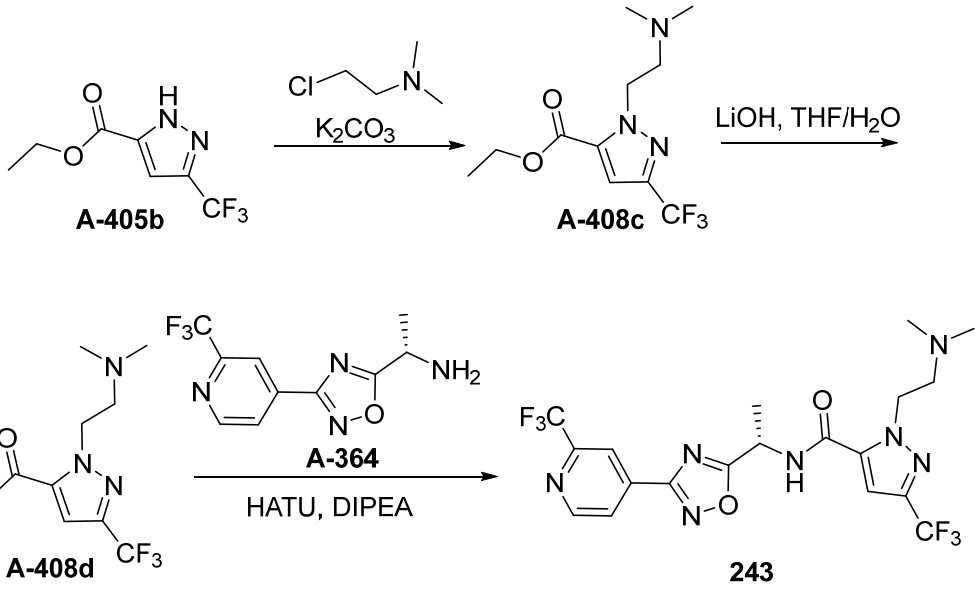
A una solución de **A-407e** (150,41 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,74 ml, 20,93 mmol) gota a gota a 0 ºC y se agitó a TA durante 3 h. El solvente se eliminó a presión reducida para

producir el producto crudo que se lavó con éter (3 x 20 ml) y se secó para producir **A-407f** (80 mg, 0,22 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de ((S)-1-metil-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (242)**

A una solución de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (50 mg, 0,26 mmol), **A-407f** (83,77 mg, 0,28 mmol) y HATU (146,91 mg, 0,39 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (0,13 ml, 0,77 mmol) a 0 $^{o}$C y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con agua (3 x 15 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 15 ml) y una solución de salmuera (25 ml) y se separó la capa orgánica. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice de malla 100-200 y 25-30 % de EtOAc en hexano como eluyente para producir un sólido, que se purificó adicionalmente mediante purificación por HPLC preparativa para producir **242** (10 mg, 0,023 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 9,01 min, 98,5 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 434,10 (M-H), Rt 2,02 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^{1}$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,52 (d, 1H), 9,32 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,55-5,50 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,70 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 3,09 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) Alcohol isopropílico, gradiente: 10-15 % de B en 5 min, mantener 15 % de B hasta 9 min, 15-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 270 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 195. Síntesis de 243**




**Síntesis de 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (A-408c)**

A una solución agitada de **A-405b** (0,5 g, 2,4 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (663,88 mg, 4,8 mmol) seguido de la adición de clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetil-etanamina (415,2 mg, 2,9 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica así separada se trató con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía combi-flash en MeOH: DCM como eluyente para producir **A-408c** (300 mg, 1,07 mmol, 45 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (A-408d)**

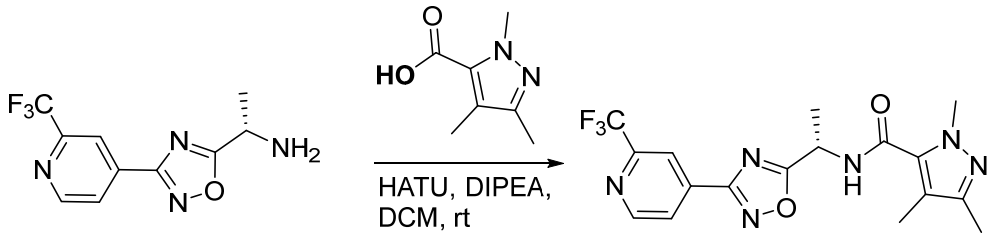
A una solución agitada de **A-408c** (300 mg, 1,07 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio.$H_2O$ (90,15 mg, 2,15 mmol) en THF (3 ml) a 0 ºC y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se acidificó con HCl 2 N y se liofilizó para producir **A-408d** (280 mg, 1,06 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido.

**(S)-1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (243)**

A una solución agitada de **A-408d** (153,46 mg, 0,61 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron HATU (290,34 mg, 0,76 mmol) y DIPEA (0,27 ml, 1,53 mmol) a 0 ºC durante 10 min y se añadió **A-364** (150 mg, 0,51 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3

veces). La capa orgánica combinada obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida y después se purificó adicionalmente mediante el uso de HPLC preparativa para producir **243** (60 mg, 0,12 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 5,91 min, 99,63 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua:ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 492,20 (M+H), Rt 1,49 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6**) $\delta_H$ = 9,59 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,31 – 8,25 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 5,51-5,46 (m, 1H), 4,69-4,58 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,69 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 4,89 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) Alcohol isopropílico, gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 280 nm, Flujo: 3 ml/min.

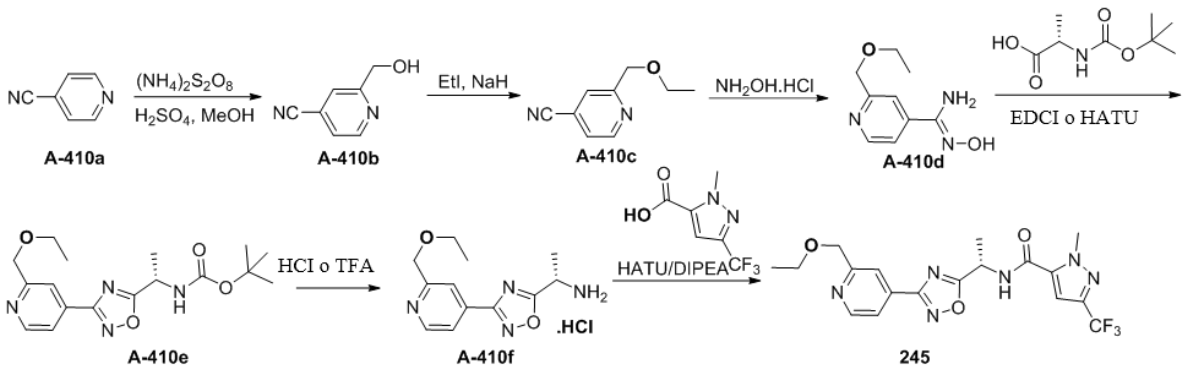
**Ejemplo 196. Síntesis de 244**




A una solución agitada de ácido 1,3,4-trimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (125,6 mg, 0,81 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió **A-364** (0,2 g, 0,68 mmol), HATU (387,12 mg, 1,02 mmol) y DIPEA (0,24 ml, 1,36 mmol) a TA y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se diluyó con DCM (2 x 100 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 30-80 % en hexano como eluyente para producir **244** (96 mg, 0,24 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,14 min, 99,9 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 395 (M+H), Rt 1,91 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,08 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,30-8,24 (m, 2H), 5,51-5,45 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,09-2,06 (m, 6H), 1,67 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 4,24 min, 100 %; Columna SFC:

DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 250 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 197. Síntesis de 245**




**Síntesis de 2-(hidroximetil)isonicotinonitrilo (A-410b)**

A la solución agitada de **A-410a** (10 g, 96,05 mmol) en metanol (130 ml) se le añadió ácido sulfúrico (2,57 ml, 48,03 mmol) a TA y se agitó durante 30 min a reflujo. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente persulfato de amonio (35,07 g, 153,68 mmol) en agua (70 ml) durante 30 min a reflujo. La masa de reacción se agitó durante 4 h a reflujo. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para producir un líquido que se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio a pH 9. La fase acuosa resultante se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se separó, se secó sobre sulfato de sodio para producir el producto crudo que se purificó mediante el uso de cromatografía en columna, producto mediante el uso de 40 % de acetato de etilo en hexano como un eluyente para producir **A-410b** (3,4 g, 23,06 mmol, 24 % de rendimiento).

**Síntesis de 2-(etoximetil)isonicotinonitrilo (A-410c)**

A la solución agitada de **A-410b** (1. g, 7,45 mmol) en THF (15 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,75 g, 18,64 mmol) a 0-5 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0-5 ºC. A la mezcla de reacción resultante se le añadió yodoetano gota a gota (1,2 ml, 14,91 mmol) y se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 ml) y la reacción se inactivó con agua a 0-5 ºC y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir **A-410c** (500 mg, 2,59 mmol, 35 % de rendimiento) como un líquido.

**Síntesis de (Z)-2-(etoximetil)-N'-hidroxiisonicotinimidamida (A-410d)**

A una solución agitada de **A-410c** (500 mg, 3,08 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió trietilamina (0,86 ml, 6,17 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (321,34 mg, 4,62 mmol) a TA y se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir el producto crudo que se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para producir **A-410d** (400 mg, 1,97 mmol, 64 % de rendimiento).

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(etoximetil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-410e)**

A una solución agitada de **A-410d** (400 mg, 2,05 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió ***N***,***N'***-diciclohexilcarbodiimida (422,76 mg, 2,05 mmol) y N-Boc-L-alanina (387,69 mg, 2,05 mmol) a TA y después se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el licor madre se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de 25-30 % de acetato de etilo en hexano para producir **A-410e** (370 mg, 1,06 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-1-(3-(2-(etoximetil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-410f)**

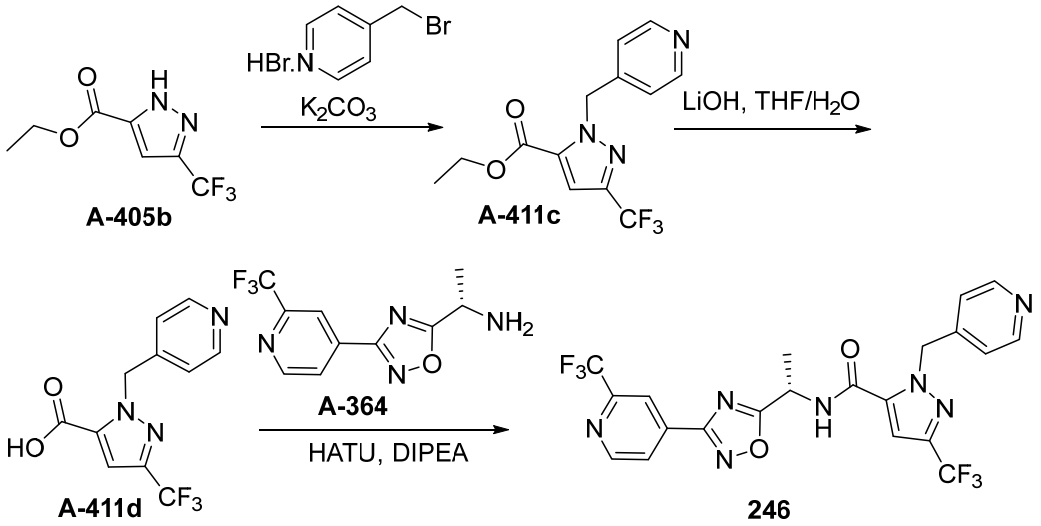
A la solución agitada de **A-410e** (270 mg, 0,77 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4 dioxano (2 ml) a 0-5 ºC y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se evaporó completamente a presión reducida para producir **A-410f** (200 mg, 0,68 mmol, 88 % de rendimiento) como la sal de hidrocloruro.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-(etoximetil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (245)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (156,36 mg, 0,81 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIPEA (0,42 ml, 2,42 mmol), HATU (459,44 mg, 1,21 mmol) y **A-410f** (200 mg, 0,8100 mmol) a TA y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de 30-35 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para producir **245** (40 mg, 0,09 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,41 min, 99,6 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al

0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 425,15 (M+H), Rt 1,95 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,46 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,52-5,44 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,60 (q, 2H), 1,68 (d, 3H), 1,20 (t, 3H). **Método quiral:** Rt 3,57 min, 99,5 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 280 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 198. Síntesis de 246**




**Síntesis de 1-(piridin-4-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (A-411c)**

A una solución agitada de **A-405b** (500 mg, 2,4 mmol) y 4- (bromometil)piridina, bromhidrato (729,12 mg, 2,88 mmol) a TA en DMF (5 ml) se añadieron $K_2CO_3$ (274,21 mg, 3,6 mmol) a TA y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre $Na_2SO_4$ y se evaporó para producir un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo al 30-35 % en hexano como eluyente para producir **A-411c** (250 mg, 0,79 mmol, 32 % de rendimiento).

**Síntesis de ácido 1-(piridin-4-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (A-411d)**

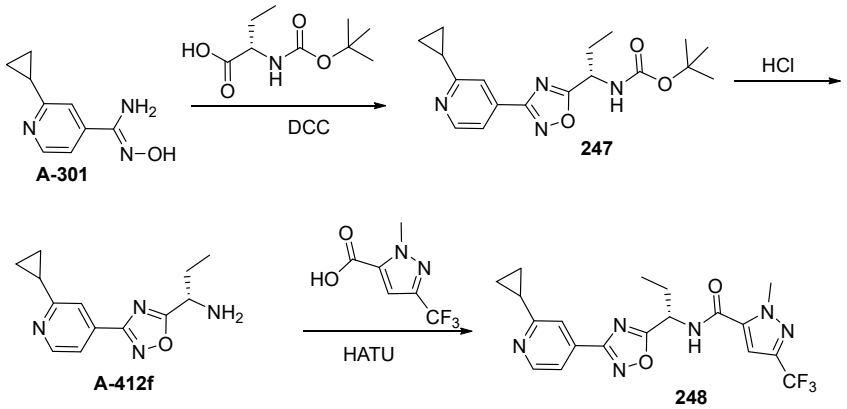
A una solución agitada de **A-411c** (200 mg, 0,67 mmol) en THF (2 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (84,13 mg, 2,01 mmol) en agua (0,2000 ml) a TA y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir el producto

crudo. El producto crudo se acidificó con HCl 6 M. La capa acuosa se liofilizó para producir **A-411d** (180 mg, 0,54 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-1-(piridin-4-ilmetil)-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)eetil)-1H-pirazol-5-carboxamida (246)**

A una solución agitada de **A-411d** (126,04 mg, 0,46 mmol) y **A-364** (100 mg, 0,39 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió HATU (147,26 mg, 0,39 mmol), DIPEA (0,2 ml, 1,16 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ y se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200 y eluyente EA al 30-35 % en hexano para producir **246** (40 mg, 0,07 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido.**HPLC**: Rt 7,71 min, 98 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: Acetonitrilo (95:05), B: Acetonitrilo; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 512,10 (M+H), Rt 1,81 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,60 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,28-8,20 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 5,83 (s, 2H), 5,49-5,42 (m, 1H), 1,66 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 3,50 min, 99,3 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MEOH + NH3 al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B a 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min, Longitud de onda: 280 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 199. Síntesis de 247 y 248**




**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)carbamato de terc-butilo (247)**

A una solución agitada de **A-301** (500 mg, 2,82 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)butanoico (630,82 mg, 3,1 mmol) seguido de DCC (639,39 mg, 3,1 mmol) y se agitó a 70 ºC durante 5 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó y se evaporó para producir el compuesto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 15-22 % en hexano como eluyente) seguido de purificación por HPLC preparativa para producir **247** (510 mg, 1,47 mmol, 52 % de rendimiento) como un semisólido. **HPLC**: Rt 9,23 min, 99,8 %; Columna: X-Select C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua B: Acetonitrilo (95:05); Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 345,20 (M+H), Rt 2,16 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 8,60 (d, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 4,82–4,80 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,22-1,21 (m, 2H), 1,22-0,94 (m, 5H). **Método quiral:** Rt 6,21 min, 99,1 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B a 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min, Longitud de onda: 292 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Síntesis de (S)-1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-1-amina (A-412f)**

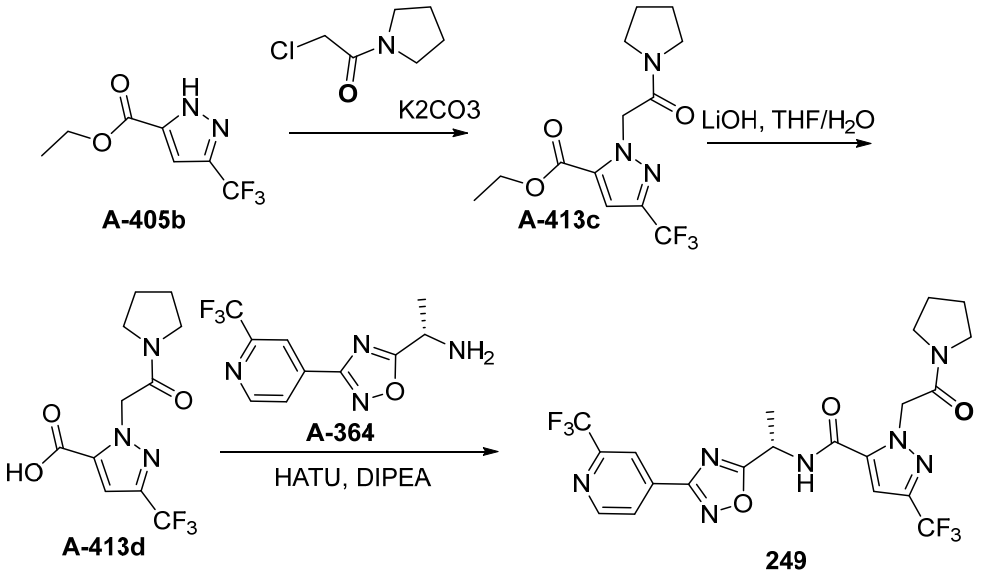
A una solución agitada de **247** (400 mg, 1,16 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió una solución de HCl 4,0 M en dioxano (0,41 ml, 11,61 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. El solvente se evaporó a presión reducida, el producto crudo resultante se lavó con *N*-pentano (3 x 20 ml) y se secó a presión reducida para producir **A-412f** (390 mg, 0,96 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (248)**

A una solución agitada de **A-412f** (100 mg, 0,36 mmol) y ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (76,05 mg, 0,39 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron HATU (203,15 mg, 0,53 mmol) seguido de DIPEA (0,12 ml, 0,71 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con agua (3 × 25 ml) y solución de bicarbonato de sodio (3 x 25 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice

de malla 100-200, 8-9,5 % de EtOAc en hexano como eluyente) seguido de HPLC preparativa para producir **248** (50 mg, 0,11 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 9,64 min, 99,7 %; Columna: X-Select C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua B: Acetonitrilo; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 421,50 (M+H), Rt 2,14 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,41 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,32 – 5,26 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,21 – 1,97 (m, 2H), 1,06 – 0,92 (m, 7H). **Método quiral:** Rt 3,24 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B a 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min, Longitud de onda: 292 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 200. Síntesis de 249**




**Síntesis de 1-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (A-413c)**

A una solución agitada de **A-405b** (500 mg, 2,4 mmol) y 2-cloro-1-pirrolidin-1-il-etanona (390,03 mg, 2,64 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió $K_2CO_3$ (663,88 mg, 4,8 mmol) a 0 $^oC$ y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 25 ml) seguido de salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para producir un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice de malla 100-200, EtOAc al 10-1 % en hexano como eluyente) para producir **A-413c** (480 mg, 1,46 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido.

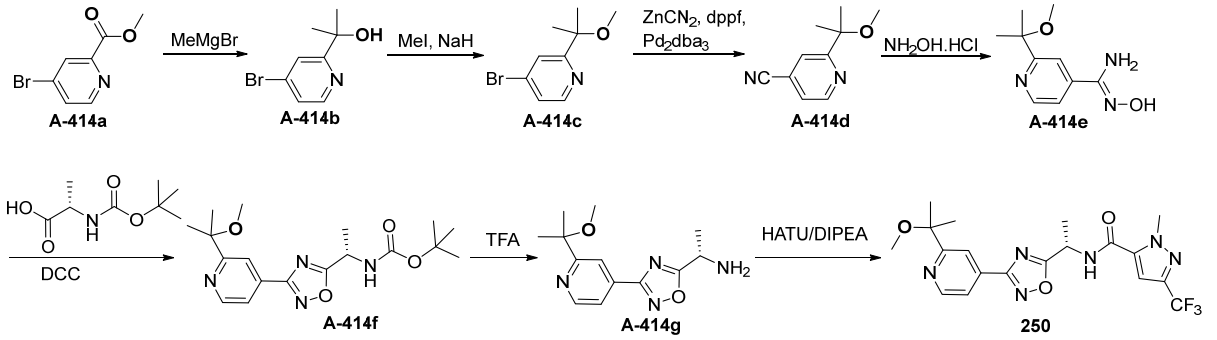
**Síntesis de ácido 1-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (A-413d)**

A una solución agitada de **A-413c** (481,49 mg, 1,51 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (54,18 mg, 2,26 mmol) en agua (3 ml) a 0 ºC y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se diluyó con agua (15 ml), se acidificó con HCl 5 N a pH 4, el precipitado se recolectó por filtración y se secó para producir **A-413d** (320 mg, 1,09 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-1-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (249)**

A una solución agitada de **A-413d** (100 mg, 0,34 mmol) y **A-364** (121,41 mg, 0,41 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron HATU (195,84 mg, 0,52 mmol) seguido de DIPEA (0,18 ml, 1,03 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de bicarbonato de sodio (3 x 25 ml), solución de salmuera (30 ml) y después se secó ($Na_2SO_4$) y se concentró para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200 y EA al 35-40 % en hexano como eluyente para producir **249** (30 mg, 0,05 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido.**HPLC**: Rt 9,12 min, 99,9 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua B: Acetonitrilo; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 531,90 (M+H), Rt 2,04 min; Columna: X-select CSH (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,50 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,28-8,24 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 5,52-5,40 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 5H). **Método quiral:** Rt 3,86 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MEOH + NH3 al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B a 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min, Longitud de onda: 280 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 201. Síntesis de 250**




**Síntesis de 2-(4-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (A-414b)**

A una solución agitada de **A-414a** (5 g, 23,14 mmol) en THF (50 ml) se le añadió MeMgBr (8,28 g, 69,43 mmol) a 0 ºC gota a gota y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución de $NH_4Cl$ saturada y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ se filtró y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante combinación ultrarrápida mediante el uso de EtOAc al 15 %/hexano como eluyente para producir **A-414b** (1,9 g, 7,12 mmol, 31 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de 4-bromo-2-(2-metoxipropan-2-il)piridina (A-414c)**

A una solución agitada de **A-414b** (1,9 g, 8,83 mmol) en THF (20 ml), se le añadió NaH (0,42 g, 17,67 mmol) a 0 ºC en porciones y se agitó a 0 ºC durante 20 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió yoduro de metilo (1,25 g, 8,83 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y evaporó para producir **A-414c** (1,6 g, 6,9835 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de 2-(2-metoxipropan-2-il)isonicotinonitrilo (A-414d)**

A una solución agitada de **A-414c** (1 g, 4,35 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió. $ZnCN_2$ (1,53 g, 13,04 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con gas $N_2$ durante 20 min seguido de la adición de DPPF (0,24 g, 0,43 mmol), $Pd_2dba_3$ (398,09 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir **A-414d** que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Síntesis de (Z)-N'-hidroxi-2-(2-metoxipropan-2-il)isonicotinimidamida (A-414e)**

A una solución agitada de **A-414d** (700 mg, 3,97 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió $NH_2OH.HCl$ (1,16 g, 11,92 mmol), TEA (0,55 ml, 3,97 mmol) y se calentó a 70 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir el producto crudo que se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ se

filtró y se evaporó para producir **A-414e** (600 mg, 2,87 mmol, 72 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(2-metoxipropan-2-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-414f)**

A una solución de **A-414e** (500 mg, 2,39 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (452,14 mg, 2,39 mmol), DCC (492,26 mg, 2,39 mmol) y se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir el producto en crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 15 %/hexano como eluyentes para producir **A-414f** (320 mg, 0,88 mmol, 37 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de (S)-1-(3-(2-(2-metoxipropan-2-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-414g)**

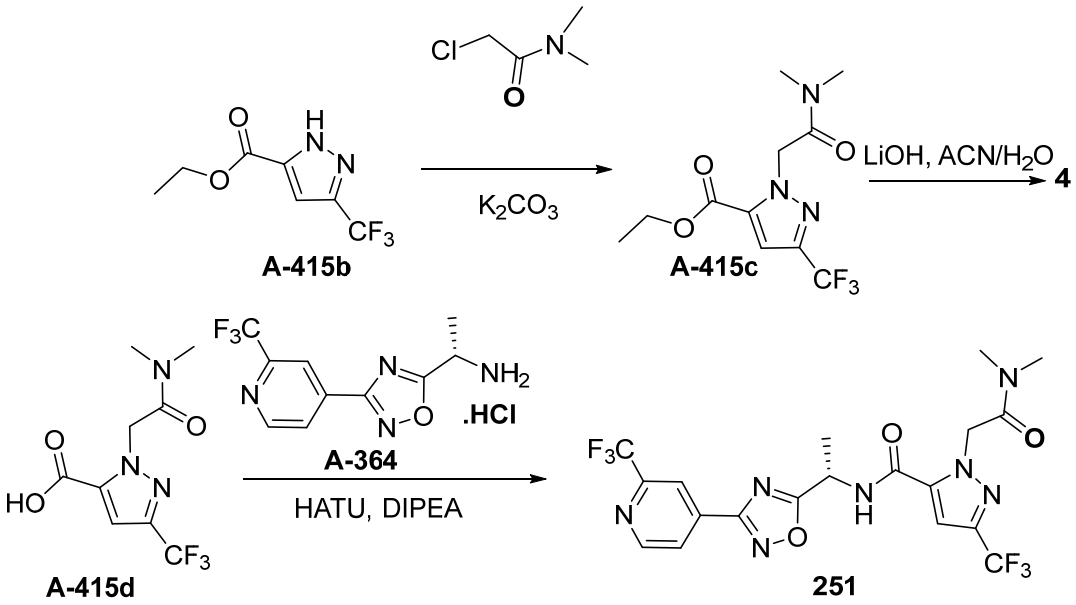
A una solución agitada de **A-414f** (300 mg, 0,83 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,19 m, 2,48 mmol) gota a gota y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ se filtró y se evaporó para producir **A-414g** (75 mg, 0,28 mmol, 34 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-(2-metoxipropan-2-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (250)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (53,28 mg, 0,27 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió **A-414g** (72 mg, 0,27 mmol), HATU (130,46 mg, 0,34 mmol), DIPEA (0,05 ml, 0,27 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ se filtró y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir **250** (25 mg, 0,057 mmol, 21 % de rendimiento) como un aceite. **HPLC**: Rt 8,90 min, 99,67 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 439,15 (M+H), Rt 2,02 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,47 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,52-5,46 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,68 (d, 3H), 1,50 (s, 6H). **Método quiral:** Rt 3,06 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil:

A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 280 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 202. Síntesis de 251**




**Síntesis de 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (A-415c)**

A una solución de **A-405b** (400 mg, 1,92 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió $K_2CO_3$ (0,33 ml, 3,84 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min a 0 °C. A una mezcla de reacción se le añadió 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,22 ml, 2,11 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua fría (5 x 25 ml), la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice de malla 100-200 y 18-22 % de EtOAc en hexano como eluyente para producir **A-415c** (355 mg, 1,19 mmol, 62 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de ácido 2-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (A-415d)**

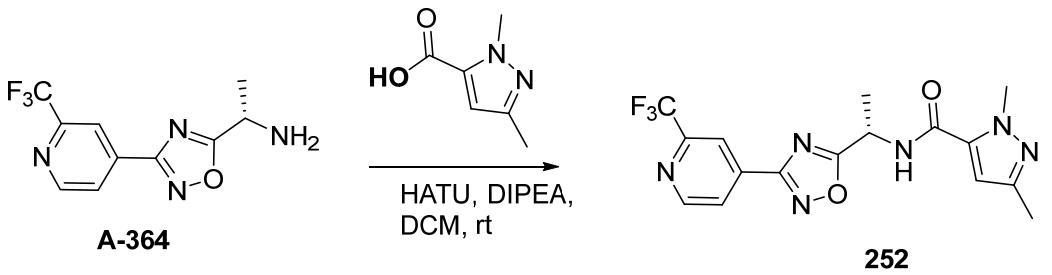
A una solución de **A-415c** (350 mg, 1,19 mmol) en MeCN (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (42,88 mg, 1,79 mmol) en agua (3 ml) a 0 °C y se agitó a TA durante 3 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se diluyó con agua (15 ml) y se acidificó con solución ac. de HCl 5 N hasta pH 5. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua (10 ml) seguido de hexano (10 ml) y se secó a

presión reducida para producir **A-415d** (130 mg, 0,49 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (251)**

A una suspensión de **A-415d** (95 mg, 0,36 mmol) y sal clorhidrato de **A-364** (126,67 mg, 0,43 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (204,32 mg, 0,54 mmol) seguido de DIPEA (0,19 ml, 1,07 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 ml) seguido de solución de salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 25-28 % en hexano como eluyente para producir **251** (35 mg, 0,069 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,86 min, 99,9 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 506,11 (M+H), Rt 2,04 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,52-9,48 (m, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,30-8,26 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,48-5,45 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,66 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 4,35 min, 99,7 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 270 nm, Flujo: 3 ml/min.

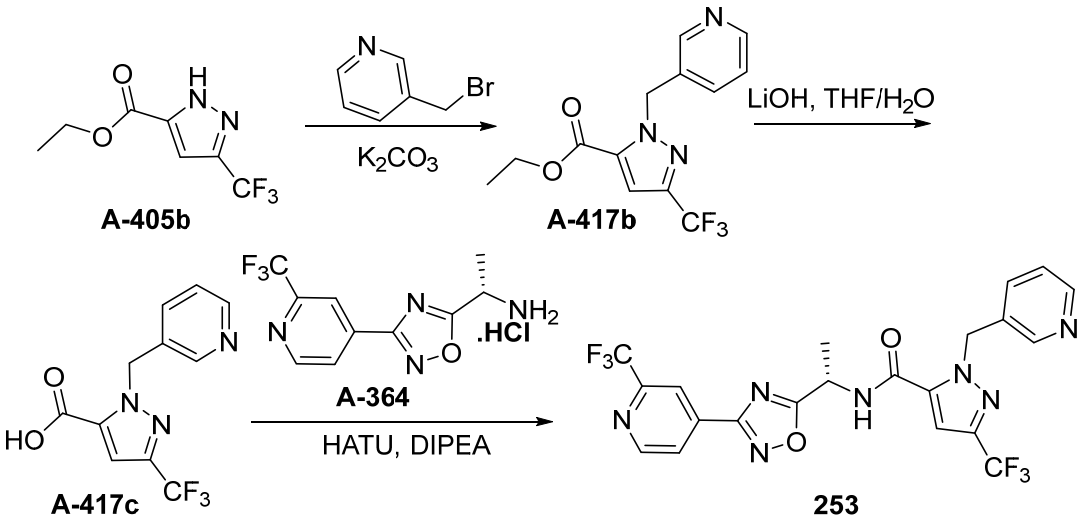
**Ejemplo 203. Síntesis de 252**




A una solución agitada de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (57,07 mg, 0,41 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió **A-364** (0,1 g, 0,34 mmol), HATU (193,56 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (0,18 ml, 1,02 mmol) a TA y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (3 x 3 ml). La capa orgánica se secó

sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó para producir el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 20-25 % en hexano como eluyente para producir **252** (65 mg, 0,1665 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,14 min, 97,43 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 381,50 (M+H), Rt 1,79 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,18 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,30-8,26 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,48-5,42 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,67 (d, 3H). Método quiral: Rt 3,96 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 240 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 204. Síntesis de 253**




**Síntesis de 1-(piridin-3-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (A-417b)**

A una solución agitada de **A-405b** (300 mg, 1,44 mmol) y 3-(bromometil)piridina (297,53 mg, 1,73 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió $K_2CO_3$ (398,33 mg, 2,88 mmol) y se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se trató con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua fría (20 ml), salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$ y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200

y EA al 40 % en hexano como eluyente para producir **A-417b** (300 mg, 0,91 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido.

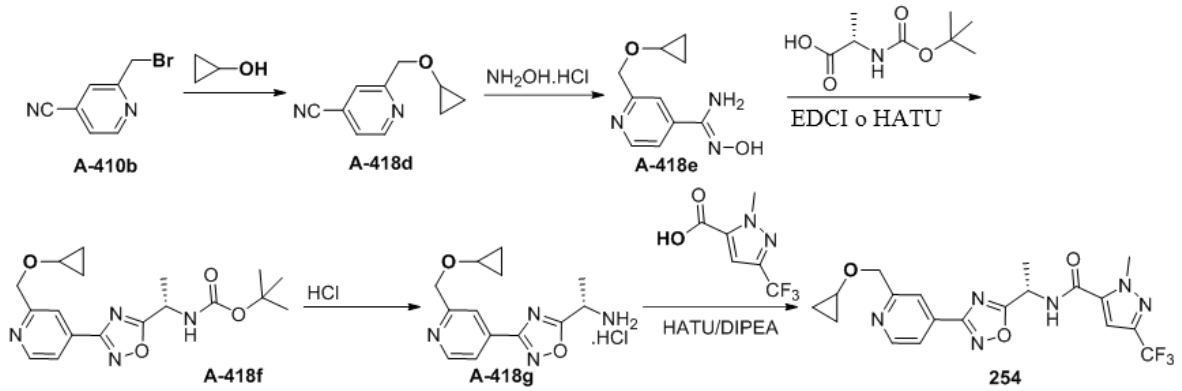
**Síntesis de ácido 1-(piridin-3-ilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (A-417c)**

A una solución agitada de **A-417b** (300 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (48,02 mg, 2,01 mmol) y se agitó a 0 ºC durante 3 h. El solvente se evaporó a presión reducida y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se acidificó mediante el uso de HCl 2 N (5 ml) lo que dio lugar a la precipitación. El precipitado se recolectó por filtración y se secó para producir **A-417c** (150 mg, 0,36 mmol, 36 % de rendimiento).

**Síntesis de (S)-1-(piridin-3-ilmetil)-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (253)**

A una solución agitada de **A-417c** (150 mg, 0,55 mmol) y **A-364** (195,57 mg, 0,66 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (252,37 mg, 0,66 mmol) y DIPEA (0,19 ml, 1,11 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y agua (25 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se lavó con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ después se evaporó hasta la sequedad para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice de malla 100-200 y EA al 30 % en hexano como eluyente para producir **253** (22 mg, 0,043 mmol, 8 % de rendimiento). **HPLC**: Rt 8,23 min, 99,2 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 512,20 (M+H), Rt 2,00 min, 99,8 %; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,60 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,45-8,42 (m, 2H), 8,28-8,24 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,51-5,45 (m, 1H), 1,66 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 4,55 min, 99,3 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 250 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 205. Síntesis de 254**




**Síntesis de 2-(bromometil)isonicotinonitrilo (A-418c)**

A la solución agitada de **A-410b** (3 g, 22,36 mmol) en THF (30 ml) se le añadió trifenilfosfina (8,8 g, 33,55 mmol) a TA. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se añadió tetrabromuro de carbono (11,12 g, 33,55 mmol) y se agitó durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para producir un líquido que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para producir **A-418c** (1,27 g, 6 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de 2-(ciclopropoximetil)isonicotinonitrilo (A-418d)**

A una solución agitada de ciclopropanol (0,74 g, 12,69 mmol) en THF (10 ml), mantenida a 0-5 ºC se le añadió hidruro de sodio (1,01 g, 25,38 mmol) y se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió **A-418c** (1 g, 5,08 mmol) en THF (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría helada y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se separó la capa orgánica. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de 10-15 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para producir **A-418d** (350 mg, 1,98 mmol, 39 % de rendimiento).

**Síntesis de (Z)-2-(ciclopropoximetil)-N'-hidroxiisonicotinimidamida (A-418e)**

A la solución agitada de **A-418d** (500 mg, 2,87 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió trietilamina (0,8 ml, 5,74 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (299,18 mg, 4,31 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 4 h a reflujo. La mezcla de reacción se evaporó para producir un líquido que se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). La capa orgánica

combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir **A-418e** (400 mg, 1,88 mmol, 66 % de rendimiento).

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(ciclopropoximetil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-418f)**

A la solución agitada de **A-418e** (600 mg, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se le añadió DCC (656,08 mg, 3,18 mmol) y N-Boc-L-alanina (602,61 mg, 3,18 mmol) a TA y se agitó durante 4 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de 25-30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para producir **A-418f** (660 mg, 1,82 mmol, 63 % de rendimiento).

**Síntesis de (S)-1-(3-(2-(ciclopropoximetil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-418g)**

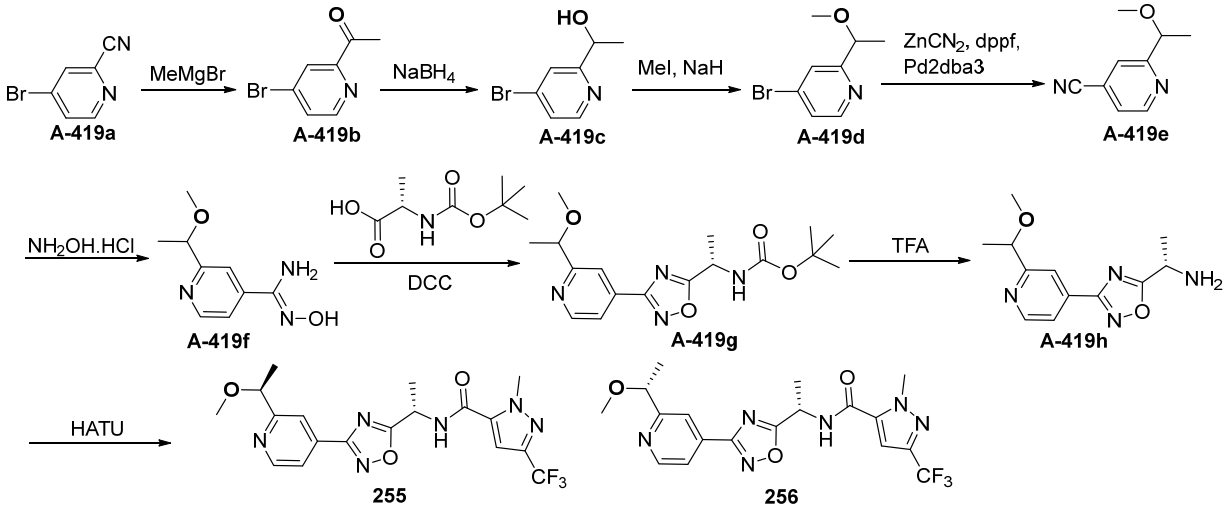
A una solución de **A-418f** (500 mg, 1,39 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió HCl 4 M/dioxano (5 ml) y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se evaporó para producir **A-418g** (238 mg, 0,79 mmol, 57 % de rendimiento).

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-(ciclopropoximetil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (254)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (130,82 mg, 0,67 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió DIPEA (0,35 ml, 2,02 mmol), HATU (384,39 mg, 1,01 mmol) y **A-418g** (200 mg, 0,67 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo al 20-25 % en hexano como eluyente para producir **254** (60 mg, 0,13 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,78 min, 97,7 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 437,25 (M+H), Rt 2,02 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,47 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,51-5,46 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,51-3,45 (m, 1H), 1,68 (d, 3H), 0,62-0,58 (m, 2H), 0,52-0,46 (m, 2H). **Método quiral:** Rt 5,14 min, 99,5 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-40 % de

B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 278 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 206. Síntesis de 255 y 256**




**Síntesis de 1-(4-bromopiridin-2-il)etan-1-ona (A-419b)**

A una solución agitada de **A-419a** (8 g, 43,71 mmol) en THF (50 ml) se le añadió MeMgBr (6,25 g, 52,46 mmol) gota a gota a 0 ºC y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de $NH_4Cl$ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ se filtró y se evaporó para producir un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de hexano al 100 % como eluyente para producir **A-419b** (4 g, 19,4 mmol, 44 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de 1-(4-bromo-2-piridil)etanol (A-419c)**

A una solución agitada de **A-419b** (2 g, 10 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió $NaBH_4$ (758,89 mg, 20 mmol) en forma de porciones y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir el producto crudo que se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ se filtró y se evaporó para producir **A-419c** (2 g, 6,23 mmol, 62 % de rendimiento) como un semisólido. Este material se usó en la próxima etapa sin purificación.

**Síntesis de 4-bromo-2-(1-metoxietil)piridina (A-419d)**

A una solución agitada de **A-419c** (2 g, 9,9 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaH al 60 % (0,64 ml, 19,8 mmol) en una porción y se agitó a TA durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (2,8 g, 19,8 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y se separó la

capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir **A-419d** (2,2 g, 10,2 mmol) como un aceite.

**Síntesis de 2-(1-metoxietil)piridina-4-carbonitrilo (A-419e)**

A una solución agitada de **A-419d** (2 g, 9,26 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió ZnCN (3,26 g, 27,77 mmol) y la reacción se purgó con $N_2$ durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió DPPF (0,51 g, 0,93 mmol), $Pd_2dba_3$ (0,85 g, 0,93 mmol) y se calentó a 100 ºC durante 16 h. La reacción se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 3 %/hexano como eluyente para producir **A-419e** (1 g, 4,62 mmol, 50 % de rendimiento).

**Síntesis de N-hidroxi-2-(1-metoxietil)piridin-4-carboxamidina (A-419f)**

A una solución agitada de **A-419e** (900 mg, 5,55 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió $NH_2OH.HCl$ (3,43 g, 16,65 mmol), TEA (2,32 ml, 16,65 mmol) y se calentó a 70 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó y el producto crudo se diluyó en agua, se extrajo con EtOAc y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir **A-419f** (920 mg, 3,9 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de N-[(1S)-1-[3-[2-(1-metoxietil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (A-419g)**

A una solución agitada de **A-419f** (900 mg, 4,61 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (872,29 mg, 4,61 mmol), DCC (949,7 mg, 4,61 mmol) y se agitó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice de malla 100-200, EtOAC al 9 %/hexano como eluyente para producir **A-419g** (700 mg, 1,99 mmol, 43 % de rendimiento)

**Síntesis de (1S)-1-[3-[2-(1-metoxietil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (A-419h)**

A una solución agitada de **A-419g** (350 mg, 1 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,23 ml, 3,01 mmol) gota a gota y se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa

orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir **A-419h** (180 mg, 0,72 mmol, 72 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de N-((S)-1-(3-(2-((S)-1-metoxietil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (255) y N-((S)-1-(3-(2-((R)-1-metoxietil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (256). Tenga en cuenta que la estereoquímica del éter se asigna aleatoriamente**

A una solución agitada de **A-419h** (180 mg, 0,72 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (168,87 mg, 0,87 mmol), DIPEA (0,38 ml, 2,17 mmol) y HATU (413,49 mg, 1,09 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM y se separó. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 30 %/hexano como eluyente para producir una mezcla racémica que se purificó mediante cromatografía quiral para producir **255** (24 mg, 0,056 mmol, 8 % de rendimiento) y **256** (20 mg, 0,046 mmol, 6,4 % de rendimiento).

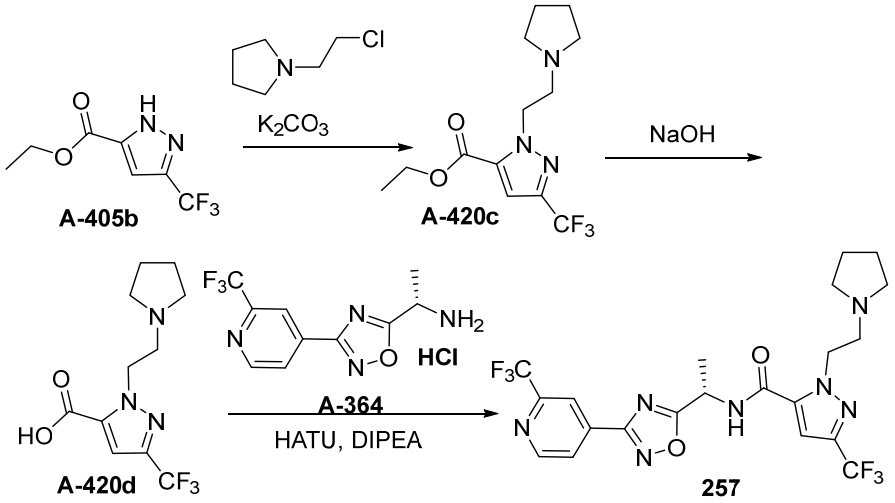
La separación quiral se llevó a cabo mediante el uso de SFC: Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 % Gradiente: 10-20 % de B en 5 min, mantener 20-20 % de B hasta 4 min, 20-40 % de B a 2 min, mantener 40-50 % de B hasta 2 min. Columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 30 mm, 5 um) Longitud de onda: 280 nm Flujo: 80/min. Nota: La estereoquímica se ha asignado arbitrariamente a un centro quiral.

**255: HPLC**: Rt 8,30 min, 98,6 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 425,05 (M+H), Rt 1,90 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,47 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,50 (q, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,68 (d, 3H), 1,40 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 4,15 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-25 % de B en 5 min, mantener 25 % de B hasta 9 min, 25-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 280 nm, Flujo: 3 ml/min.

**256: HPLC**: Rt 8,29 min, 99,2 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de

flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 425,05 (M+H), Rt 1,89 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,47 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,54-5,44 (m, 1H), 4,50 (q, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,68 (d, 3H), 1,40 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 4,62 min, 99,6 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) $CO_2$ B) MeOH+$NH_3$ al 0,1 %, Gradiente: 10-25 % de B en 5 min, mantener 25 % de B hasta 9 min, 25-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 280 nm, Flujo: 3 ml/min.

**Ejemplo 207. Síntesis de 257**




**Síntesis de 2-(2-pirrolidin-1-iletil)-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxilato (A-420c)**

A una solución agitada de **A-405b** (300 mg, 1,44 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 1-(2-cloroetil)pirrolidina (385,18 mg, 2,88 mmol), $K_2CO_3$ (597,49 mg, 4,32 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 6 %/hexano como eluyente para producir **A-420c** (200 mg, 0,6551 mmol, 45 % de rendimiento).

**Síntesis de ácido 2-(2-pirrolidin-1-iletil)-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (A-420d)**

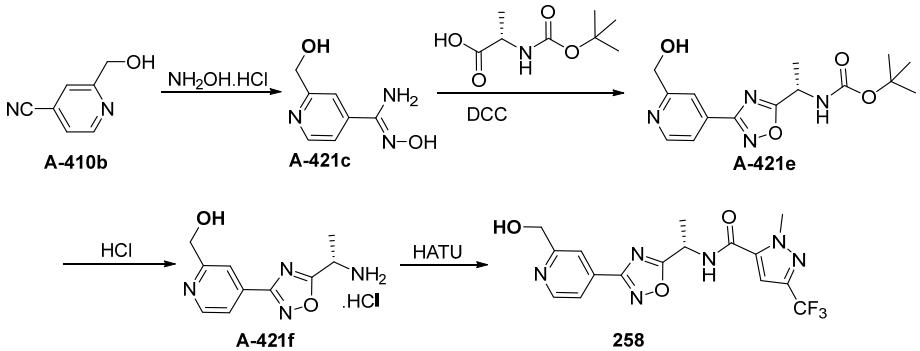
A una solución agitada de **A-420c** (130 mg, 0,43 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió una solución de hidróxido de sodio (51,1 mg de NaOH en 2 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y se concentró para producir el producto crudo que se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 2 N y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada

se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir **A-420d** (80 mg, 0,29 mmol, 68 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de (S)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (257)**

A una solución agitada de **A-420d** (107,37 mg, 0,39 mmol) y (1S)-1-[3-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (100 mg, 0,39 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió DIPEA (0,2 ml, 1,16 mmol), HATU (220,89 mg, 0,58 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó ($NaSO_4$), se filtró y se concentró para producir el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir **257** (10 mg, 0,018 mmol, 5 % de rendimiento). **HPLC**: Rt 6,37 min, 94,4 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 518,10 (M+H), Rt 1,53 min, 99,3 %; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,59 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,30-8,26 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 5,51-5,46 (m, 1H), 4,71-4,63 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 4H), 1,69 (d, 3H), 1,62-1,56 (m, 4H). **Método quiral:** Rt 7,99 min, 95,6 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM:MeOH (90:10), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 250 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 208. Síntesis de 258**




**Síntesis de N'-hidroxi-2-(hidroximetil)piridina-4-carboxamidina (A-421c)**

A una solución agitada de **A-410b** (0,5 g, 3,73 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (388,53 mg, 5,59 mmol), TEA (1,04 ml, 7,45 mmol) y se agitó durante 6 h a 80 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante

cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 a EtOAc al 30-80 %/Hexano como eluyente para producir **A-421c** (0,5 g, 1,49 mmol, 40 % de rendimiento).

**Síntesis de N-[(1S)-1-[3-[2-(hidroximetil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (A-421e)**

A una solución agitada de **A-421c** (0,5 g, 2,99 mmol) y ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (565,92 mg, 2,99 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió DCC (616,14 mg, 2,99 mmol) y la reacción se agitó durante 12 h a 100 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se separó, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30-80 %/hexano como eluyente para producir **A-421e** (0,4 g, 1,07 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de N-[(1S)-1-[3-[2-(hidroximetil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (A-421f) sal clorhidrato**

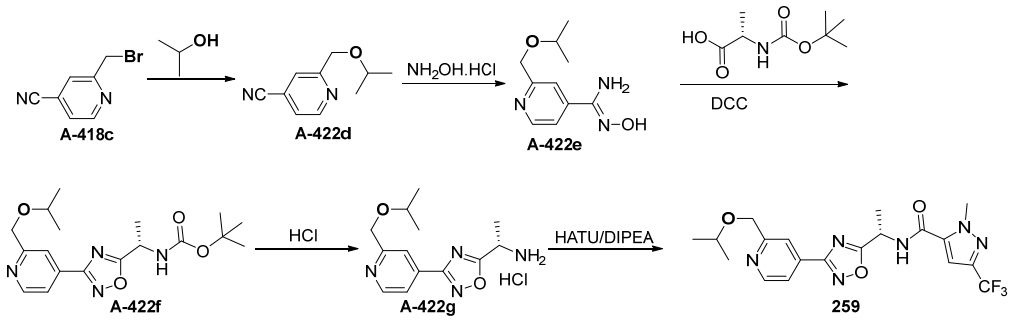
A una solución agitada de **A-421e** (0,4 g, 1,25 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4 dioxano (6 ml, 1,25 mmol) y se agitó a 0 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir el producto crudo que se lavó mediante el uso de éter dietílico para producir **A-421f** (0,3 g, 1,05 mmol, 84 % de rendimiento).

**Síntesis de N-[(1S)-1-[3-[2-(hidroximetil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (258)**

A una solución agitada de **A-421f** (0,3 g, 1,17 mmol) y ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (249,55 mg, 1,29 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (666,58 mg, 1,75 mmol) y DIPEA (0,41 ml, 2,34 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se añadió DCM (100 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre $Na_2SO_4$, después se filtró y se evaporó para producir el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30-80 %/Hexano como eluyente produjo **258** (15 mg, 0,037 mmol, 3 % de rendimiento). **HPLC**: Rt 7,20 min, 99,6 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 397,05 (M+H), Rt 1,70 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,48 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 5,51-5,46 (m, 1H), 4,66 (s, 2H),

4,13 (s, 3H), 1,69 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 5,38 min, 100 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 50 % de B; Longitud de onda: 230 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 209. Síntesis de 259**




**Síntesis de 2-(isopropoximetil)piridina-4-carbonitrilo (A-422d)**

A una solución agitada de 2-propanol (1,13 g, 18,77 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaH (0,68 g, 28,16 mmol) a 0-5 ºC y se agitó durante 30 min a 0-5 ºC. A la reacción resultante se le añadió **A-418c** (1,85 g, 9,39 mmol) en THF (20 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría helada y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, mediante el uso de 10-15 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para producir **A-422d** (830 mg, 4,39 mmol, 47 % de rendimiento).

**Síntesis de N'-hidroxi-2-(isopropoximetil)piridina-4-carboxamidina (A-422e)**

A una solución agitada de **A-422d** (800 mg, 4,54 mmol) en etanol (8 ml) se le añadió TEA (1,27 ml, 9,08 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (473,2 mg, 6,81 mmol) y se agitó durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml x 2) y la capa orgánica se evaporó para producir **A-422e** (800 mg, 3,77 mmol, 83 % de rendimiento).

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(ciclopropoximetil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-422f)**

A una solución agitada de **A-422e** (700 mg, 3,35 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) se le añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (759,29 mg, 3,68 mmol) y N-Boc-L-alanina (696,29 mg, 3,68 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 10

ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de 25-30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para producir **A-422f** (700 mg, 1,84 mmol, 55 % de rendimiento).

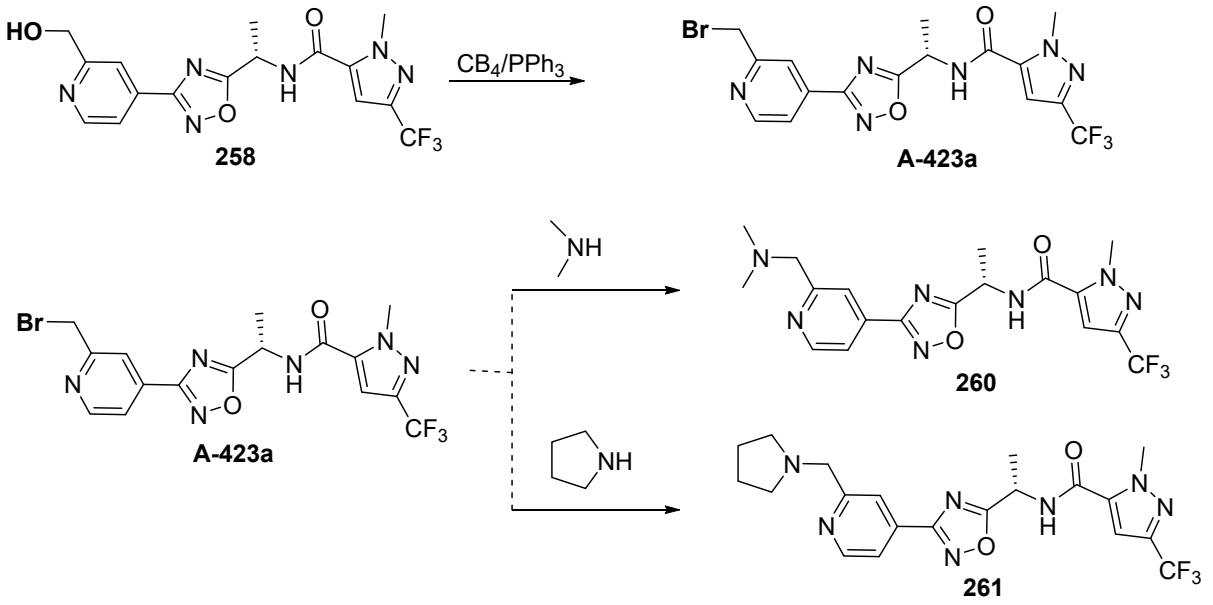
**Síntesis de clorhidrato de (1S)-1-[3-[2-(isopropoximetil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (A-422g)**

A una solución agitada de **A-422f** (0,7 g, 1,93 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió HCl 4 M/dioxano (5 ml) y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para producir **A-422g** (450 mg, 1,48 mmol, 77 % de rendimiento) como una sal clorhidrato.

**Síntesis de N-[(1S)-1-[3-[2-(isopropoximetil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (259)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (116,95 mg, 0,6 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIPEA (0,09 ml, 0,5 mmol), HATU (286,35 mg, 0,7500 mmol) y **A-422g** (150 mg, 0,5 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para producir **259** (75 mg, 0,16 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,73 min, 96,3 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 439,25 (M+H), Rt 2,02 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,47 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,80-3,72 (m, 1H), 1,68 (d, 3H), 1,18 (d, 6H). **Método quiral:** Rt 8,94 min, 100 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (90:10), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 280 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 210. Síntesis de 260 y 261**




**Síntesis de N-[(1S)-1-[3-[2-(bromometil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (A-423a)**

A una solución agitada de **258** (600 mg, 1,51 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió $CBr_4$ (1 g, 3,03 mmol) y $PPh_3$ (794,18 mg, 3,03 mmol) en porciones a 0 ºC y se agitó a 0 ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 30 %:hexano como eluyente para producir **A-423a** (250 mg, 0,45 mmol, 30 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de (S)-1-metil-N-(1-(3-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)o)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (261)**

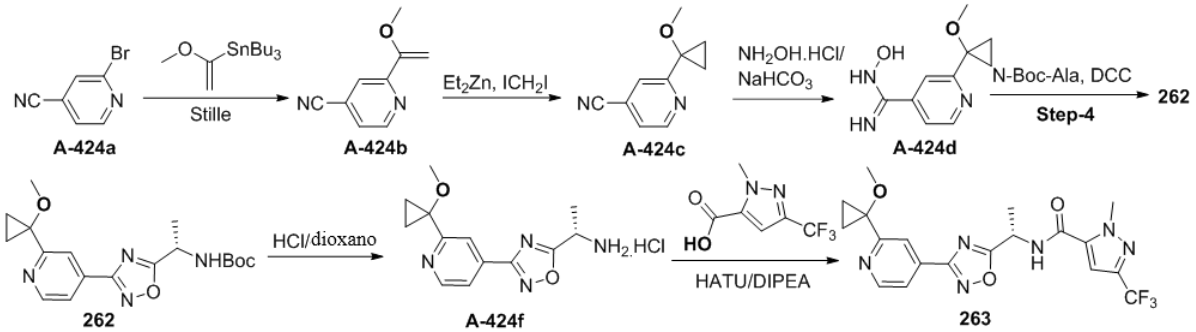
A una solución agitada de **A-423a** (100 mg, 0,22 mmol) en THF (3 ml) se le añadió pirrolidina (0,04 ml, 0,44 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,65 mmol) a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir un producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir **261** (10 mg, 0,02 mmol, 10 % de rendimiento) como un aceite. **HPLC**: Rt 5,90 min, 98,8 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 450,15 (M+H), Rt 1,39 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,46 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 1,75-1,65 (m, 6H), 4H fusionado en un pico de solvente. **Método quiral:** Rt 5,79 min, 99,6 %; columna: DIACEL

CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) EtOH, Isocrático: 15 % de B; Longitud de onda: 278 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-((dimetilamino)metil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (260)**

A una solución agitada de **A-423a** (100 mg, 0,2200 mmol) en THF (3 ml) se le añadió dimetilamina (0,03 ml, 0,65 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ se filtró y se concentró para producir el producto crudo que se purificó mediante el uso de HPLC preparativa para producir **260** (6 mg, 0,014 mmol, 6 % de rendimiento) como un aceite. **HPLC**: Rt 5,76 min, 96,2 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 424,10 (M+H), Rt 1,40 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,47 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,68 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 5,83 min, 99,6 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) EtOH, Isocrático: 15 % de B; Longitud de onda: 278 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 211. Síntesis de 262 y 263**




**Síntesis de 2-(1-metoxivinil)isonicotinonitrilo (A-424b)**

A una solución agitada de **A-424a** (1,2 g, 6,56 mmol) en ACN (10 ml) se le añadió tributil(1-metoxivinil)estannano (1,8 g, 5,25 mmol), L-prolina (20,83 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de sodio (7,24 mg, 0,18 mmol) y se agitó a 90 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó con $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir el producto de reacción crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30-80 %/Hexano como eluyente para producir **A-424b** (1 g, 3,12 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de 2-(1-metoxiciclopropil)isonicotinonitrilo (A-424c)**

A una solución de dietil zinc (1,5 g, 12,46 mmol) en DCM se le añadió diyodo metano (1,01 ml, 12,49 mmol) y se agitó durante 1 h a 0 ºC. A la mezcla de reacción resultante se le añadió **A-424b** (0,5 g, 3,12 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre $Na_2SO_4$ y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 10-30 %/hexano como eluyente para producir **A-424c** (300 mg, 0,86 mmol, 28 % de rendimiento).

**Síntesis de N-hidroxi-2-(1-metoxiciclopropil)isonicotinimidamida (A-424d)**

A una mezcla de **A-424c** (300 mg, 1,72 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (143,61 mg, 2,07 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió TEA (0,48 ml, 3,44 mmol) y se calentó a 80 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 20-50 %/hexano como eluyente para producir **A-424d** (100 mg, 0,24 mmol, 14 % de rendimiento).

**Síntesis de (S)-(1-(3-(2-(1-metoxiciclopropil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (262)**

A una mezcla de **A-424d** (0,1 g, 0,48 mmol) y ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (109,6 mg, 0,58 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió DCC (198,8 mg, 0,97 mmol) y se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía combi-flash mediante el uso de acetato de etilo: hexano como eluyente, para producir 200 mg de producto crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para producir **262** como un sólido (10 mg, 0,027 mmol, 6 % de rendimiento). **HPLC**: Rt 8,96 min, 99,8 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua, B: ACN (95:5); Régimen de flujo: 1 ml/min. **LCMS** : 360,95 (M+H), Rt 2,05 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 8,65 (d, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 6H), 1,40-1,36 (m, 9H), 1,24-1,22 (m, 2H), 0,89-0,87 (m, 2H).

**Método quiral:** Rt 5,36 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano + isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 50 % de B. Longitud de onda: 290 nm, Flujo: 3 ml/min.

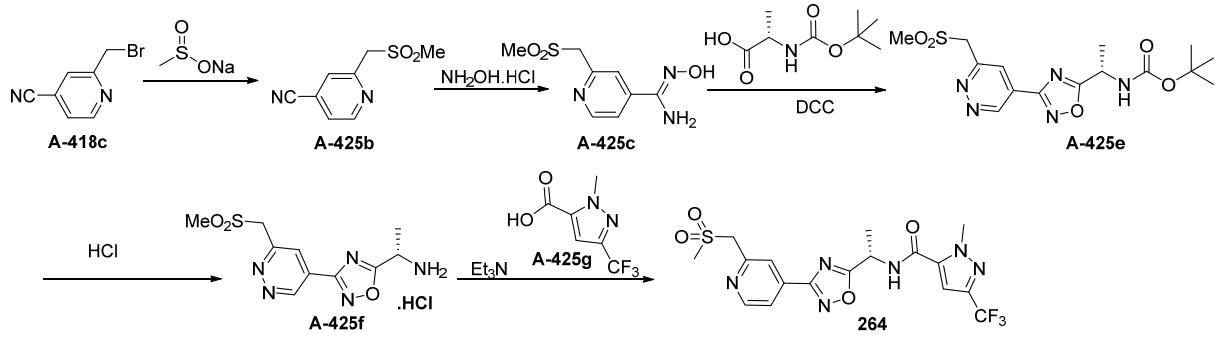
**Síntesis de clorhidrato de (S)-1-(3-(2-(1-metoxiciclopropil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-424f)**

A una solución agitada de **262** (60 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 ºC y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró para producir **A-424f** (40 mg, 0,14 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-(1-metoxiciclopropil)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (263)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (31,4 g, 0,16 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió **A-424f** (31,6 g, 0,16 mmol), HATU (77 mg, 0,2 mmol), DIPEA (0,05 ml, 0,27 mmol) en agua (1 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de salmuera (20 ml), se separó y se secó sobre $MgSO_4$, La solución se evaporó hasta la sequedad y el producto crudo se purificó después mediante el uso de HPLC preparativa para producir **263** (10 mg, 0,023 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 4,71 min, 99 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 437,20 (M+H), Rt 2,06 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,46 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,68 (d, 3H), 1,04-0,97 (m, 4H), 3H fusionado en pico de solvente. **Método quiral:** Rt 6,92 min, 99,66 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+TFA al 0,1 % B) DCM: MeOH (50:50), Isocrático: 25 % de B; Longitud de onda: 254 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 212. Síntesis de 264**



**Síntesis de 2-((metilsulfonil)metil)isonicotinonitrilo (A-425b)**

A una solución agitada de **A-418c** (1 mg, 0,01 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió metanosulfinato de sodio (0,78 mg, 0,01 mmol) y TBAI (0,37 mg) a TA y se agitó durante 7 h. La mezcla de reacción se inactivó agua fría helada y se extrajo con acetato de etilo y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua (1 x 5 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir **A-425b** (0,55 mg, 0,0026 mmol, 51 % de rendimiento).

**Síntesis de (*Z*)-N'-hidroxi-2-((metilsulfonil)metil)isonicotinimidamida (A-425c)**

A una solución agitada de **A-425b** (350 mg, 1,78 mmol) en etanol (4 ml) se le añadió TEA (0,5 ml, 3,57 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (185,92 mg, 2,68 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir **A-425c** (550 mg, 1,33 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-(1-(3-(6-((metilsulfonil)metil)piridazin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butilo (A-425e))**

A una solución agitada de **A-425c** (0,5 g, 1,21 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (0,27 g, 1,33 mmol) y *N*-Boc-L-alanina (0,25 g, 1,33 mmol) a TA y se agitó durante 12 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró y después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice y 25-30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para producir **A-425e** (165 mg, 0,35 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de clorhidrato de (1R)-1-[3-[2-(metilsulfonilmetil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (A-425f)**

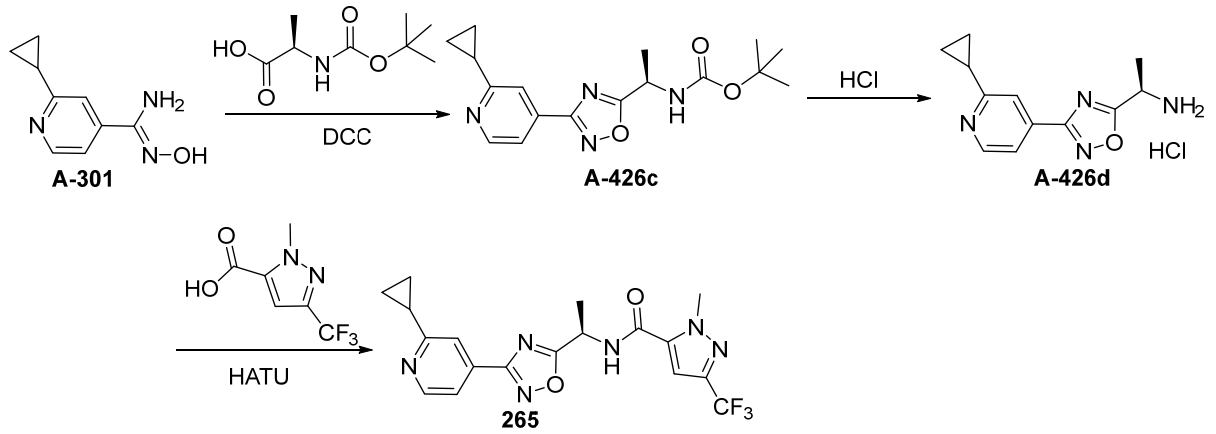
A una solución agitada de **A-425e** (150 mg, 0,39 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml) a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para producir **A-425f** (165 mg, 0,37 mmol, 97 % de rendimiento).

**Síntesis de 2-metil-N-[(1S)-1-[3-[2-(metilsulfonilmetil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (264)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (95 mg, 0,49 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIPEA (0,39 ml, 2,25 mmol) y HATU (232,6

mg, 0,6100 mmol) y se agitó durante 15 min a TA. A la mezcla de reacción resultante se le añadió **A-425f** (130 mg, 0,41 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir un producto crudo que se purificó mediante el uso de cromatografía en columna para producir **264** (25 mg, 0,05 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 7,76 min, 99,8 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 459,85 (M+H), Rt 1,71 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,50-9,47 (m, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,50-5,46 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,68 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 6,06 min, 99,4 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) EtOH:MeOH (50:50), Isocrático: 25 % de B; Longitud de onda: 279 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 213. Síntesis de 265**




**Síntesis de N-[(1R)-1-[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (A-426c)**

A una solución agitada de **A-301** (0,5 g, 2,82 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (0,64 g, 3,1 mmol) y *N*-Boc-D-alanina (0,59 g, 3,1 mmol) a TA y se agitó durante 12 h a reflujo. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3 x 5 ml) y se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice y 25-30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para producir **A-426c** (0,63 g, 1,79 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido.

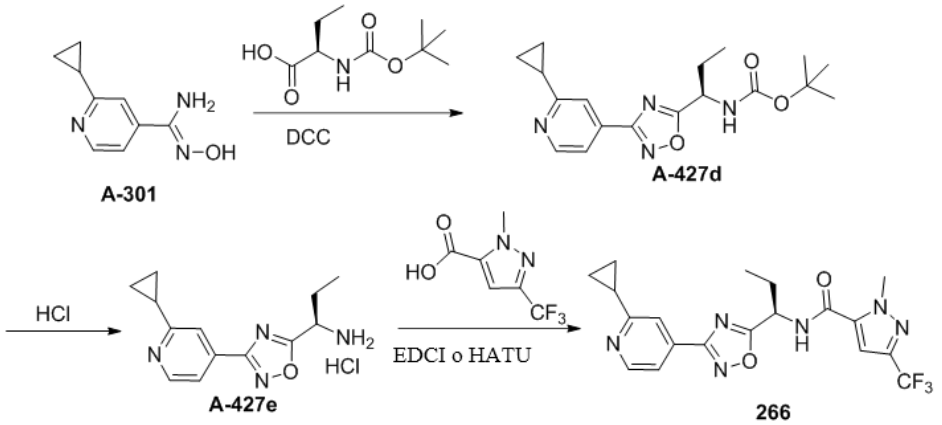
**Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (A-426d)**

A la solución agitada de **A-426c** (500 mg, 1,51 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió HCl 4 M/dioxano (3 ml) a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir **A-426d** (350 mg, 0,81 mmol, 53 % de rendimiento).

**Síntesis de N-[(1R)-1-[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (265)**

A una solución agitada de ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (174,66 mg, 0,9 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIPEA (0,39 ml, 2,25 mmol) y HATU (427,66 mg, 1,12 mmol) y se agitó durante 15 min a TA. A la reacción resultante se le añadió **A-426d** (200 mg, 0,75 mmol) y se agitó durante 3 h a TA. La reacción se diluyó con DCM y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante el uso de cromatografía en columna para producir **265** (50 mg, 0,13 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 9,28 min, 99,9 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua; B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 407,06 (M+H), Rt 2,09 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,47 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,34-2,28 (m, 1H), 1,68 (d, 3H), 1,05-0,98 (m, 4H). **Método quiral:** Rt 9,37 min, 99,7 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+TFA al 0,1 % B) Alcohol isopropílico, Isocrático: 10 % de B; Longitud de onda: 210-240 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 214. Síntesis de 266**




**Síntesis de N-[(1R)-1-[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]carbamato de terc-butilo (A-427d)**

A una solución agitada de **A-301** (200 mg, 1,13 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (275,27 mg, 1,35 mmol) y DCC (279,01 mg, 1,35 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida combinada mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 6 %/hexano como eluyente para producir **A-427d** (210 mg, 0,58 mmol, 51 % de rendimiento) como un aceite.

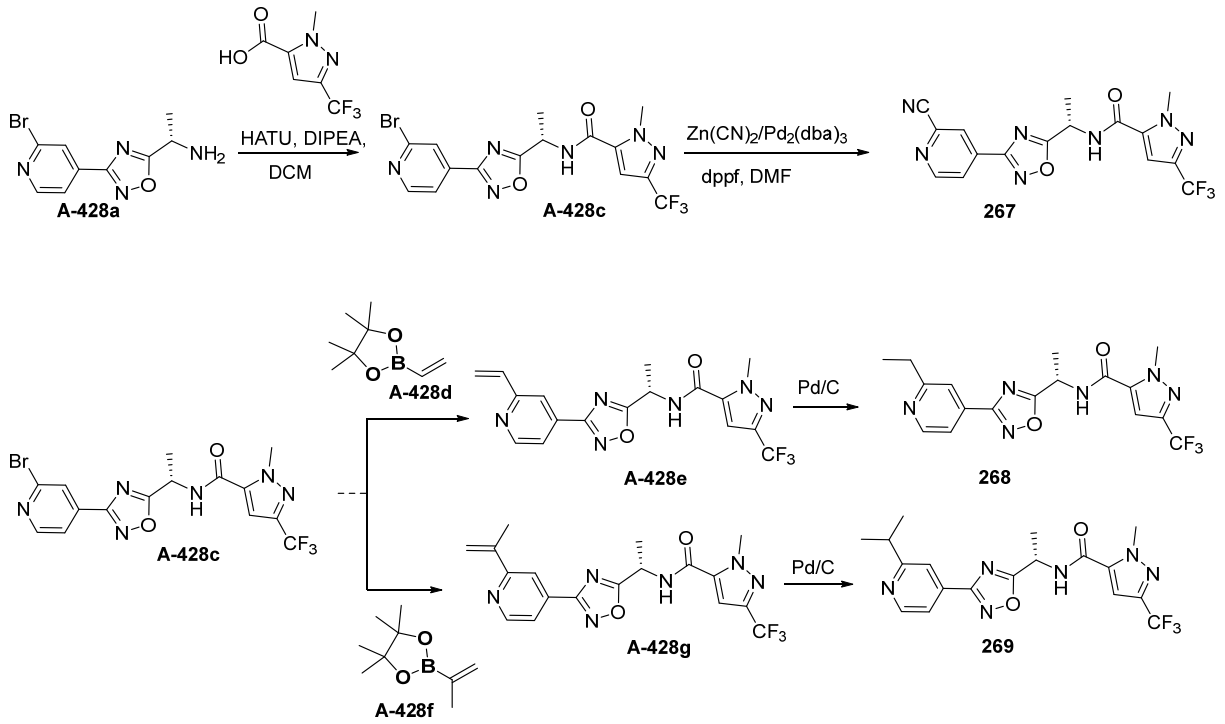
**Síntesis de clorhidrato de (1R)-1-[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propan-1-amina (A-427e)**

A una solución agitada de **A-427d** (200 mg, 0,58 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4 dioxano (1,12 ml, 2,9 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, después la mezcla de reacción se evaporó para producir **A-427e** (120 mg, 0,38 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de N-[(1R)-1-[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil]-2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (266)**

A una solución agitada de **A-427e** (150 mg, 0,53 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxílico (103,71 mg, 0,53 mmol), DIPEA (0,19 ml, 1,07 mmol) y HATU (203,15 mg, 0,5300 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 20 %/hexano como eluyente para producir **266** (40 mg, 0,092 mmol, 17 % de rendimiento) como un aceite. **HPLC**: Rt 8,99 min, 96,3 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 421,4 (M+H), Rt 2,09 min, columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,40 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,34-5,28 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,10-0,95 (m, 7H). **Método quiral:** Rt 5,25 min, 99,1 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM:MeOH (50:50), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 295 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 215. Síntesis de 267, 268 y 269**




**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-bromopiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (A-428c)**

A una solución agitada de ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (1,27 g, 6,55 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió **A-428a** (2 g, 6,55 mmol), DIPEA (1,14 ml, 6,55 mmol) y HATU (2,5 g, 6,55 mmol) a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (2 x 100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó para producir el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida combinada y EtOAc al 10-15 % en hexano para producir **A-428c** (0,9 g, 1,88 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-cianopiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (267)**

A una solución agitada de **A-428c** (200 mg, 0,4 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió $Zn(CN)_2$ (158,22 mg, 1,35 mmol) y se purgó con gas $N_2$ durante 20 min. A la solución se le añadió a continuación $Pd_2(dba)_3$ (4,12 mg, 0,0045 mmol) y dppf (2,49 mg, 0,0045 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó para producir el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida combinada y EtOAc al 10-15 % en hexano para producir **267** (18 mg, 0,046 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,31 min, 99,7 %; Columna: X-Select

CSH C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua:ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 391,8 (M+H), Rt 1,96 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,49 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28-8,24 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 1,68 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 8,72 min, 84,2 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 220 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Síntesis de (S)-1-metil-3-(trifluorometil)-N-(1-(3-(2-vinilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (A-428e)**

A una solución agitada de **A-428c** (300 mg, 0,67 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml):agua (3 ml) se le añadió $Na_2CO_3$ (214,27 mg, 2,02 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con gas $N_2$ durante 20 min. A esta solución se le añadió **A-428d** (207,57 mg, 1,35 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (77,87 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó para producir el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de sílice de malla 100-200 y EtOAc al 10-15 % en hexano para producir **A-428e** (120 mg, 0,24 mmol, 36 % de rendimiento).

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-etilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (268)**

A una solución agitada de **A-428e** (100 mg, 0,25 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (27,12 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA en atmósfera de $H_2$ durante 30 min. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna combi flash y EtOAc al 20-25 % en hexano para producir **268** (17 mg, 0,042 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 7,96 min, 97,5 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua:ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 395 (M+H), Rt 1,90 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,46 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,50-5,44 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,86 (q, 2H), 1,68 (d, 3H), 1,26 (t, 3H). **Método quiral:** Rt 5,81 min, 100 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x

4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 227 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

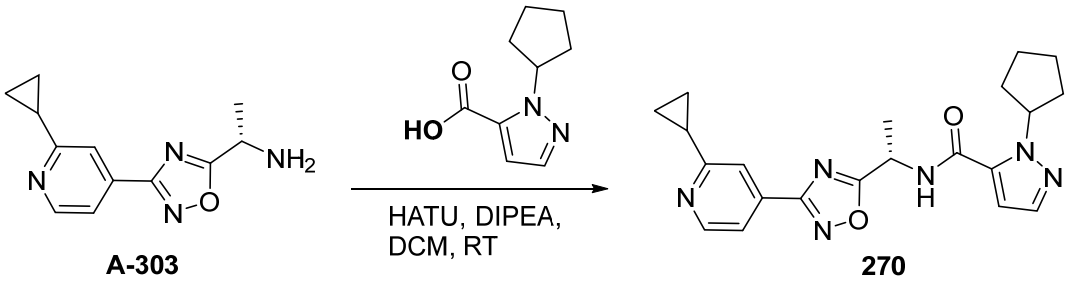
**Síntesis de (S)-1-metil-N-(1-(3-(2-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (A-428g):**

A una solución agitada de **A-428c** (302,69 mg, 0,68 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (2 ml) se le añadió $Na_2CO_3$ (216,19 mg, 2,04 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con gas $N_2$ durante 20 min. A continuación se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (7,86 mg, 0,01 mmol) y **A-428f** (228,51 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 º C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó para producir el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida combinada y EtOAc al 10-15 % en hexano para producir **A-428g** (18 mg, 0,046 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-isopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (269)**

A una solución agitada de **A-428g** (144,12 mg, 0,35 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (37,74 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna combi flash y EtOAc al 20-25 % en hexano para producir **269** (13 mg, 0,031 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,68 min, 95,94 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua:ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 409,4 (M+H), Rt 2,05 min, columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,46 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,50-5,44 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,20-3,11 (m, 1H), 1,68 (d, 3H), 1,27 (d, 6H). **Método quiral:** Rt 5,08 min, 100 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 225 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

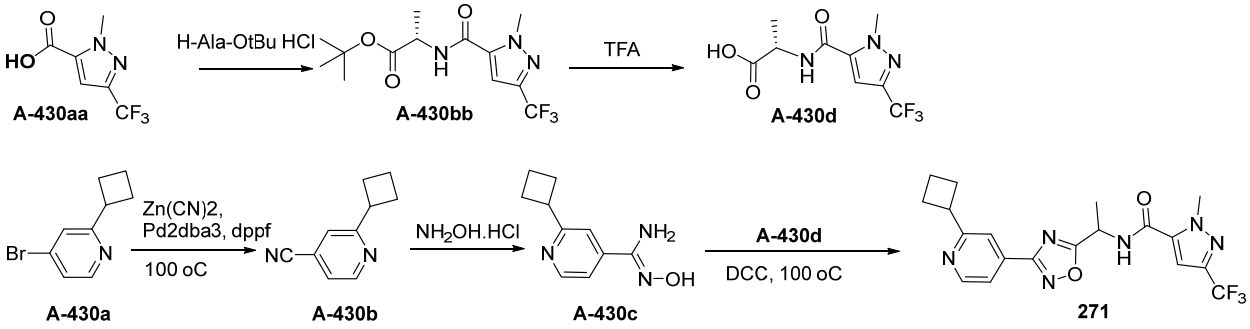
**Ejemplo 216. Síntesis de 270**




**A-303** **270**

A una solución agitada de **A-303** (100 mg, 0,43 mmol) y ácido 1-ciclopentil-1H-pirazol-5-carboxílico (93,91 mg, 0,52 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron HATU (247,69 mg, 0,65 mmol) y DIPEA (0,15 ml, 0,87 mmol) a TA y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se diluyó con DCM (100 ml x 2) y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30-80 %/hexano como eluyente para producir **270** (15 mg, 0,037 mmol, 8 % de rendimiento). **HPLC**: Rt 8,041 min, 97,7 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 393,10 (M+H), Rt 2,083 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,23 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,58-5,50 (m, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,67 (d, 3H), 1,60-1,57 (m, 2H), 1,03-0,94 (m, 4H). **Método quiral:** Rt 11,51 min, 98,4 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 292 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 217. Síntesis de 271**




**Síntesis de (2S)-2-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonil]amino]propanoato (A-430bb)**

A una solución agitada de **A-430aa** (1 g, 5,15 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIPEA (2,69 ml, 15,46 mmol) y HATU (2,94 g, 7,73 mmol) y se agitó durante 10 min.

A la mezcla de reacción resultante se le añadió H-Ala-OtBu HCl (0,94 g, 5,15 mmol) y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para producir **A-430bb** (1,5 g, 4,2073 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de ácido (2S)-2-[[2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonil]amino]propanoico (A-430d)**

A una solución agitada de **A-430bb** (500 mg, 1,56 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (3 ml, 40,96 mmol) a 0-5 ºC gota a gota y se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para producir el producto crudo como un líquido. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir **A-430d** (400 mg, 1,39 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de 2-ciclobutilpiridina-4-carbonitrilo (A-430b)**

A una solución agitada de **A-430a** (500 mg, 2,36 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió cianuro de zinc (827,48 mg, 7,07 mmol) y se purgó con gas $N_2$ durante 10 min. A la mezcla de reacción resultante se le añadió $Pd_2dba_3$ (215,95 mg, 0,24 mmol), dppf (130,69 mg, 0,24 mmol) y se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir el producto crudo que se purificó mediante combi-flash mediante el uso de EA al 10 %/hexano como eluyente para producir **A-430b** (90 mg, 0,57 mmol, 24 % de rendimiento) como un aceite.

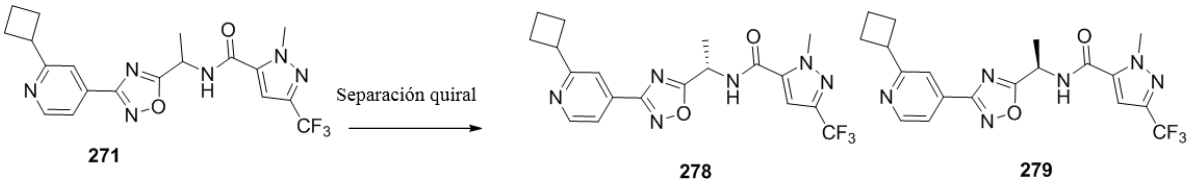
**Síntesis de 2-ciclobutil-N'-hidroxi-piridin-4-carboxamidina (A-430c)**

A una solución agitada de **A-430b** (140 mg, 0,88 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (184,49 mg, 2,65 mmol), TEA (0,37 ml, 2,65 mmol) y se agitó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo mediante el uso de EtOAc y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir **A-430c** (160 mg, 0,84 mmol, 95 % de rendimiento). El producto crudo se usó en la etapa siguiente sin purificación.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (271)**

A una solución agitada de **A-430c** (150 mg, 0,78 mmol) y **A-430d** (208,01 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió DCC (242,38 mg, 1,18 mmol) y se agitó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de EA al 15 %/hexano como eluyente para producir **271** (28 mg, 0,064 mmol, 8 % de rendimiento). **HPLC**: Rt: 8,88 min, 96,5 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 420,9 (M+H), Rt 2,101 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** $\delta_H$ = 9,46 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 5,50-5,43 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,80-3,72 (m, 1H), 2,33-2,27 (m, 4H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,88-1,66 (m, 1H), 1,67 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 5,574 min, 97,6 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 284 nm, Flujo: 1,0 ml/min. Tenga en cuenta que en las condiciones de reacción se observó racemización.

**Ejemplo 218. (S)-*N*-(1-(3-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (278) y (R)-*N*-(1-(3-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (279). Tenga en cuenta que la estereoquímica se ha asignado aleatoriamente**



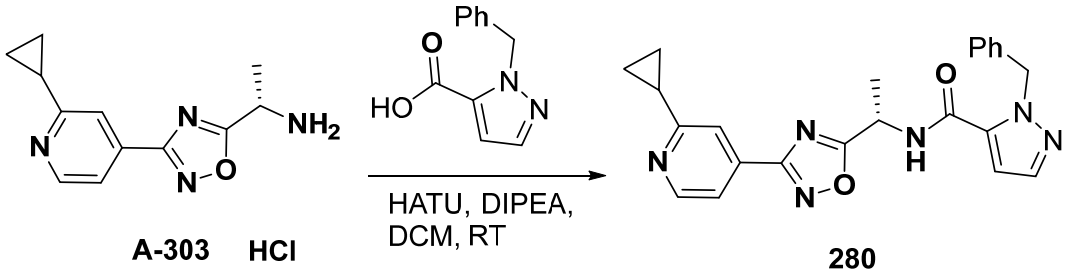

El racémico **271** (60,0 mg, 0,14 mmol) se separó mediante HPLC quiral para dar los dos enantiómeros puros. La separación llevó a cabo 60 mg de **271** mediante el uso de HPLC preparativa SFC lo que dio **278** (Rt 9,046 min, 10 mg, 0,0238 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido y **279** (Rt 9,920 min, 10 mg, 0,0238 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido. Las condiciones de HPLC preparativa fueron: columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) EtOH: MeOH (50:50), Isocrático: 10 % de B; Longitud de onda: 283 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**278: LCMS** : 421,0 (M+H), Rt 2,087 min, Columna: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 9,47 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,45 (s,

1H), 5,46-5,56 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,76-3,84 (m, 1H), 2,20-2,44 (m, 4H), 1,94-2,16 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,68 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 9,046 min, 99,6 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 mm x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) EtOH: MeOH (50:50), Isocrático: 10 % de B; Longitud de onda: 283 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**279: HPLC**: Rt 8,892 min, 94,4 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 421,3 (M+H), Rt 2,092 min, Columna: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2,5 µm; RMN **$^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 9,47 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 5,46-5,56 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,68-3,86 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 4H), 1,94-2,19 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,68 (d, 3H). **Método quiral:** Rt 9,920 min, 99 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 mm x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) EtOH: MeOH (50:50), Isocrático: 10 % de B; Longitud de onda: 283 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

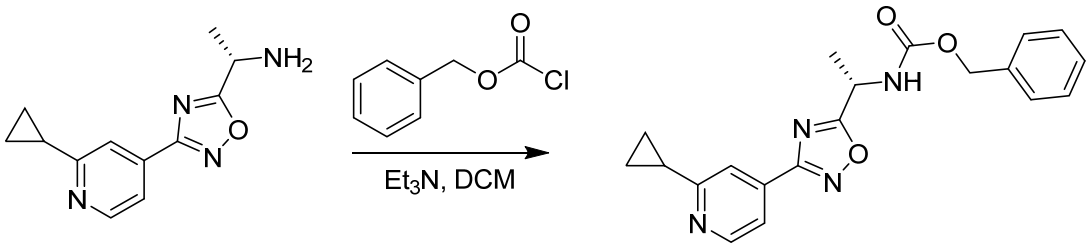
**Ejemplo 219. (S)-1-bencil-N-(1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida (280)**




A una solución agitada de **A-303** (201,5 mg, 0,76 mmol) y ácido 1-bencil-1H-pirazol-5-carboxílico (203,67 mg, 0,91 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (430,86 mg, 1,13 mmol) y DIPEA (0,26 ml, 1,51 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30-80 %/hexano como eluyente para dar **280** (42 mg, 0,099 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,358 min, 97,9 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 415,6 (M+H), Rt 2,042 min, Columna: X-select CSH (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 9,31 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,54-7,72 (m, 2H), 7,17-7,33 (m, 3H), 7,13 (d, 2H), 7,01 (s, 1H),

5,70-5,84 (m, 2H), 5,40-5,50 (m, 1H), 2,20-2,45 (m, 1H), 1,65 (d, 3H), 0,93-1,05 (m, 4H). **Método quiral:** Rt 5,372 min, 98 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IA (250 mm x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) EtOH: MeOH (1:1), Isocrático: 40 % de B; Longitud de onda: 292 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

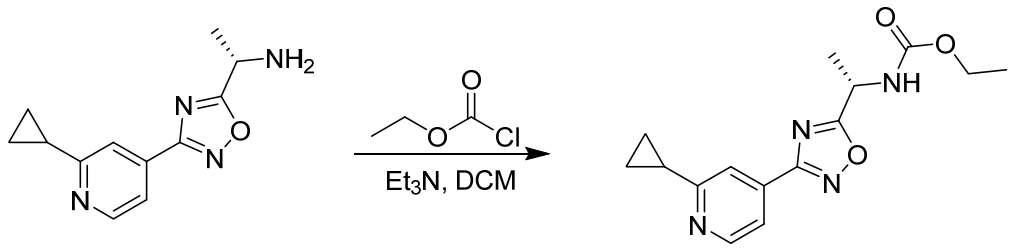
**Ejemplo 220. Síntesis de 273**




**A-303** **273**

A una solución agitada de (S)-1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (100 mg, 0,43 mmol) en DCM (5,0 ml) a 0 ºC se le añadió $Et_3N$ (0,18 ml, 1,3 mmol) seguido de carbonocloridato de bencilo (111 mg, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **273** (35 mg, 0,09 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 12,6; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 3,37 min, 97,6 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 365,2 (M+H), Rt 2,38 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 5,0 min, columna SFC: YMC Amylose-C; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,54 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 5,14 (m, 3H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,66 (d, 3H), 1,13-1,05 (m, 4H).

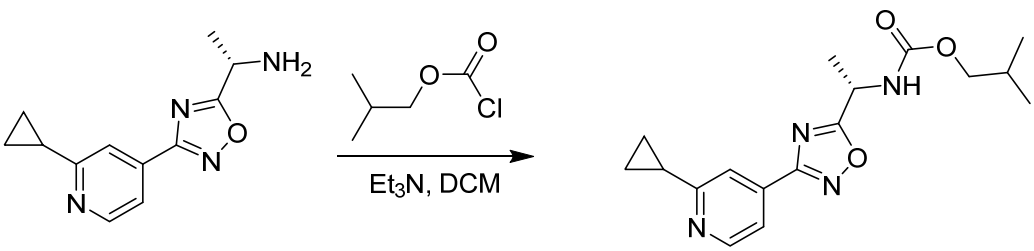
**Ejemplo 221. Síntesis de 274**




**A-303** **274**

A una solución agitada de (S)-1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (100 mg, 0,43 mmol) en DCM (5,0 ml) a 0 ºC se le añadió $Et_3N$ (0,18 ml, 1,3 mmol) seguido de carbonocloridato de etilo (70 mg, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **274** (30 mg, 0,09 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 10,5; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 2,89 min, 98,7 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 303,1 (M+H), Rt 1,80 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 2,73 min, columna SFC: YMC Amylose-C; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 8,60 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,03 (q, 2H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,55 (d, 3H), 1,18 (t, 3H), 1,11-1,01 (m, 4H).

**Ejemplo 222. Síntesis de 275**

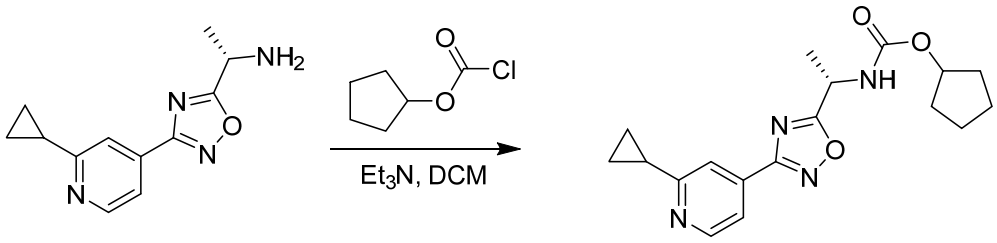



**A-303** **275**

A una solución agitada de (S)-1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (100 mg, 0,43 mmol) en DCM (5,0 ml) a 0 ºC se le añadió $Et_3N$ (0,18 ml, 1,3

mmol) seguido de carbonocloridato de isobutilo (110 mg, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **275** (40 mg, 0,11 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 12,1; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 3,19 min, 96,6 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 331,2 (M+H), Rt 2,36 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 1,42 min, columna SFC: YMC Amylose-SA; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 4,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,54 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76-7,75 (m, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H), 3,88 (d, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,66 (d, 3H), 1,13-0,97 (m, 10H).

**Ejemplo 223. Síntesis de 276**

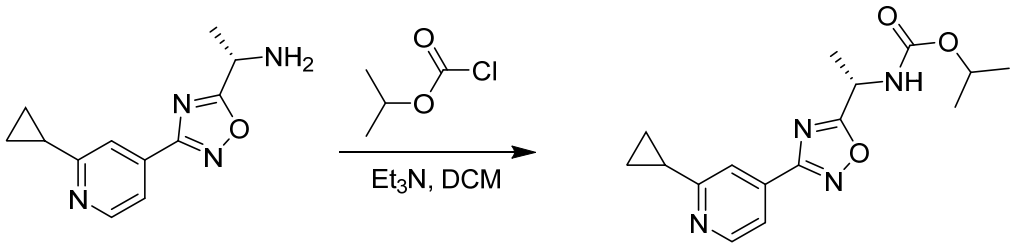



**A-303** **276**

A una solución agitada de **A-432e** (100 mg, 0,43 mmol) en DCM (5,0 ml) a 0 ºC se le añadió $Et_3N$ (0,18 ml, 1,3 mmol) seguido de carbonocloridato de ciclopentil (0,08 ml, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **276** (14 mg, 0,04 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 10,1; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min.**HPLC**: Rt 5,66 min, 99,4 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Acetato de

amonio 10 mM, B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min; **LCMS**: 343,2 (M+H), Rt 2,22 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 2,02 min, columna SFC: Chiralcel OX-H; fase móvil: 70:30 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = 0,5 % de isopropilamina en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,54 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76-7,75 (m, 1H), 5,12-5,07 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,87-1,31 (m, 11H), 1,12-1,06 (m, 4H).

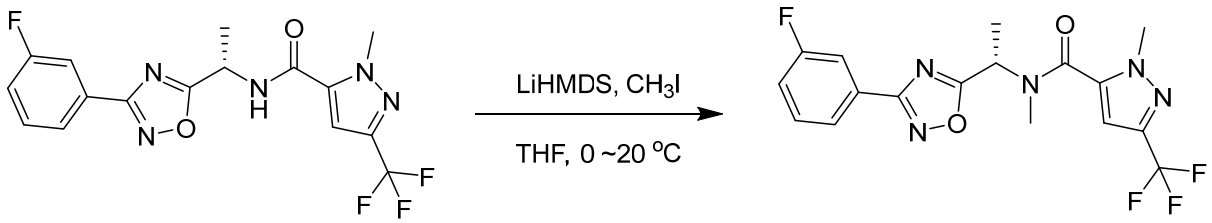
**Ejemplo 224. Síntesis de 277**




**A-303** **277**

A una solución agitada de (S)-1-(3-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-amina (100 mg, 0,43 mmol) en DCM (5,0 ml) a 0 ºC se le añadió $Et_3N$ (0,18 ml, 1,3 mmol) seguido de carbonocloridato de isopropilo (80 mg, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **277** (15 mg, 0,04 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido. Prep. Método HPLC: Rt 11,3; Columna: X-Bridge (150 x 19 mm), 5,0 µm; Fase móvil: TFA al 0,1 % en agua/acetonitrilo; Régimen de flujo: 15,0 ml/min. **HPLC**: Rt 2,75 min, 94,5 %; Columna: X-Bridge C8 (50 x 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS**: 317,2 (M+H), Rt 2,15 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 x 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 2,2 min, columna SFC: Chiral Pak AD-H; fase móvil: 60:40 (A: B), A = $CO_2$ líquido, B = isopropilamina al 0,5 % en metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 210 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,54 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,65 (d, 3H), 1,27 (d, 6H), 1,13-1,05 (m, 4H).

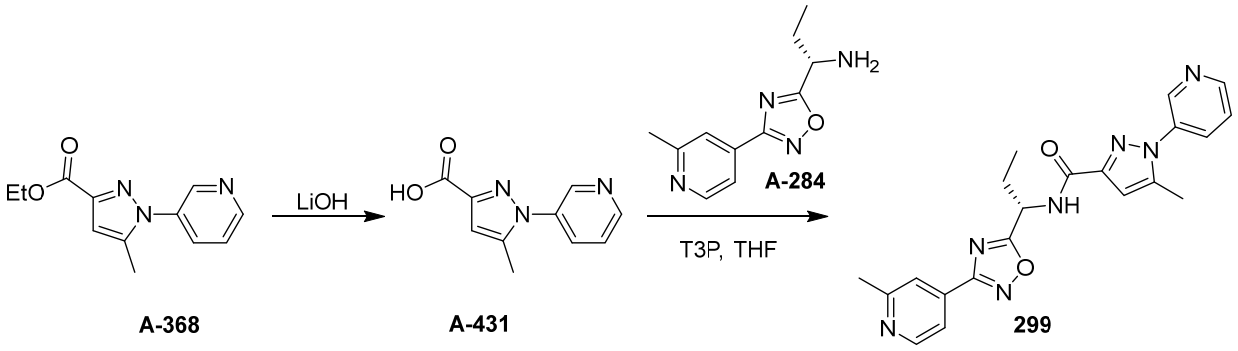
**Ejemplo 225. Síntesis de 297**




**117** **297**

A una solución de 2-metil-N-[(1S)-1-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (800 mg, 2,09 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LiHMDS (2,3 ml, 2,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a 20 °C durante 30 minutos. A continuación, a la mezcla se le añadió $CH_3I$ (1,39 ml, 22,33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con sat. $NH_4Cl$ sat. (20 ml). Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (15 ml x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se concentraron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 15 %) para dar el producto (80 mg, 164,4 µmol, 7 % de rendimiento) como un aceite. **LCMS** $R_t$ = 0,93 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. $C_{17}H_{16}F_4N_5O_2$ $[M+H]^+$ 398,12, encontrada 397,8. **SFC analítica**: (columna (S,S) Whelk-01 100 mm x 4,6 mm I.D., 5 µm, Fase móvil: A: $CO_2$ B: IPA (DEA al 0,05 %), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,5 min, después 5 % de B durante 1,5 min. Régimen de flujo: 2,5 ml/min Temperatura de la columna: 40 °C, **ABPR**: 100 bar) mostró dos picos a 2,82 min (22,5 %) y 3,02 min (77,5 %). El producto se purificó mediante SFC (REGIS (s, s) WHELK-O1 (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = $CO_2$ y B = Neu-IPA; 38 °C; 60 ml/min; 20 % de B; corrida de 10 min; 10 inyecciones, Rt del pico 1 = 6,9 min, Rt del pico 2 = 8,0 min) para dar el producto (30,52 mg, 75,8 µmol, 28 % de rendimiento) (Rt = 3,02 min en SFC analítica) como un aceite. **RMN $^1$H** (400 MHz DMSO-$d_6$/$D_2O$, 80 °C) $\delta_H$ = 7,83 (br d, 1H), 7,70 (br d, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,39 (dt, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,80 - 5,60 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,74 (d, 3H). **LCMS** $R_t$ = 1,32 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, MS ESI calc. $C_{17}H_{16}F_4N_5O_2$ $[M+H]^+$ 398,1, encontrada 398,1.

**Ejemplo 226. Síntesis de 299**




**Síntesis de ácido 5-metil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (A-431)**

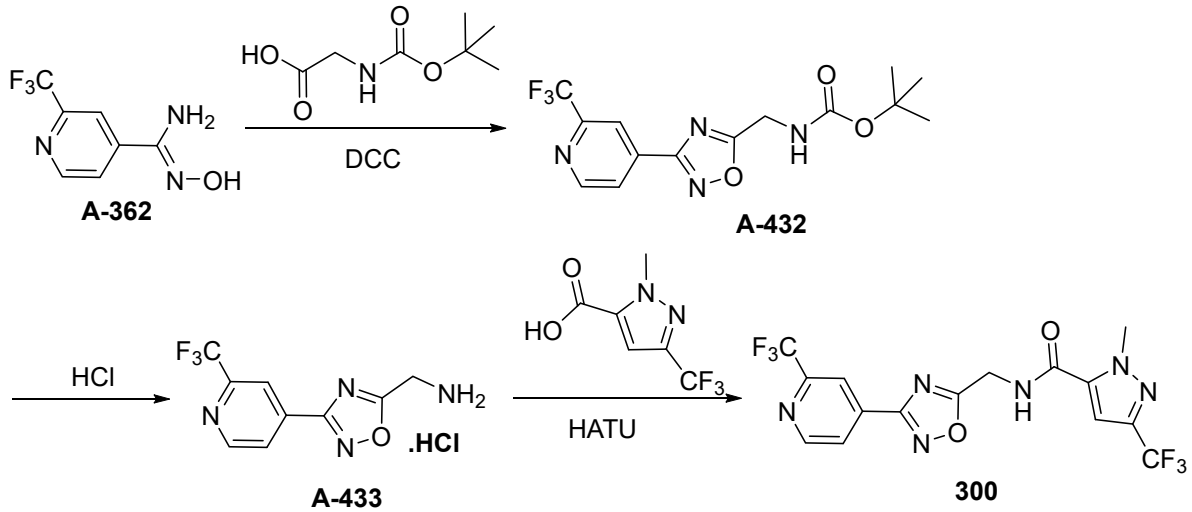
A una solución agitada de 5-metil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,13 mmol) en metanol (1,0 ml), THF (1,0 ml) y agua (1,0 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (11 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trató con agua helada (10 ml). La mezcla se trató con HCl 1 N (1,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró para producir **A-431** (22 mg) como un sólido. El compuesto crudo se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Síntesis de (S)-5-metil-N-(1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil)-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (299)**

A una solución agitada de **A-431** (22 mg, 0,11 mmol) se le añadió (S)-1-(3-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-1-amina (23 mg, 0,11 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,03 ml, 0,21 mmol) y T3P (50 % en EtOAc, 0,12 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice para producir **299** (3,6 mg, 0,009 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC:** Rt 2,27 min; Columna: X-Bridge C8 (50 X 4,6) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: TFA al 0,1 % en agua, B: TFA al 0,1 % en ACN; Régimen de flujo: 2,0 ml/min. **LCMS:** 404,2 (M+H), Rt 1,39 min, Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4,6 mm), 3,5 µm; Fase móvil: A: HCOOH al 0,1 % en agua:ACN (95:5), B: ACN; Régimen de flujo: 1,5 ml/min. **Método quiral:** Rt 2,37 min, columna SFC: YMC Cellulose-SB; fase móvil: 60:40 (A: B), A = CO2 líquido, B = metanol; régimen de flujo: 3,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm. **RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$):** δ 8,87 (d, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H),

6,80 (s, 1H), 5,43-5,39 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,12 (t, 3H).

**Ejemplo 227. Síntesis de 300**




**Síntesis de N-[[3-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]carbamato de terc-butilo (A-432)**

A una solución agitada de **A-362** (0,3 g, 1,46 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió *N*-Boc-glicina (0,28 g, 1,61 mmol), DCC (0,33 g, 1,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para producir un residuo que se diluyó mediante el uso de EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), solución saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta la sequedad para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc al 20 % en hexano como eluyente. Las fracciones de eluyente se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida para producir 0,38 g de **A-432. Nota**: 100 mg de **A-432** se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para producir 30 mg de **A-432** como un sólido.

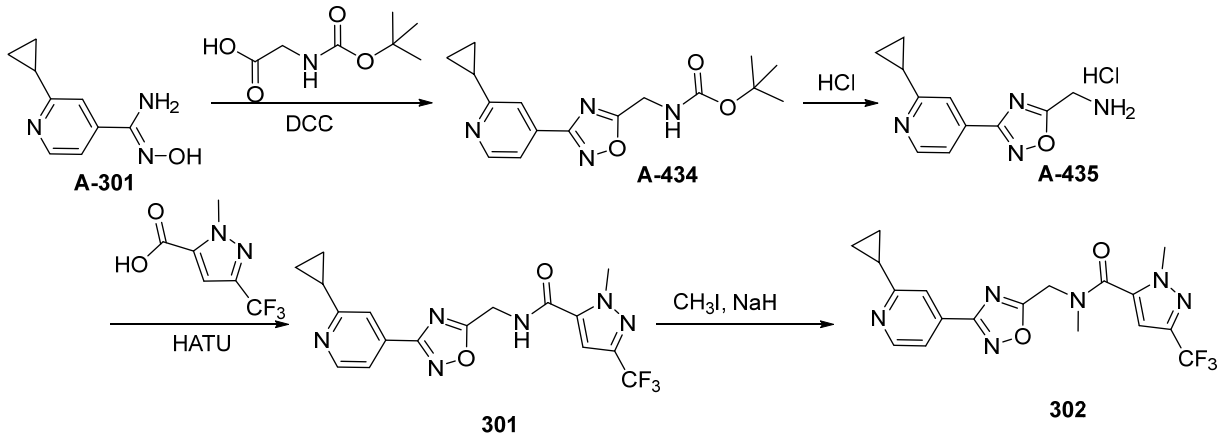
**Síntesis de [3-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metanamina (A-433)**

A una solución agitada de **A-432** (0,25 g, 0,73 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml) a 0 ºC y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir **A-433** (180 mg, 0,5832 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de 2-metil-5-(trifluorometil)-N-[[3-[2-(trifluorometil)-4-piridil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]pirazol-3-carboxamida (300)**

A una solución agitada de ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,11 g, 0,57 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió **A-433** (0,16 g, 0,57 mmol), HATU (258,57 mg, 0,68 mmol) y DIPEA (0,2 ml, 1,13 mmol) y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y DCM (10 ml) y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con solución saturada de salmuera (10 ml), se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta la sequedad para producir un producto crudo que después se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc al 30 % en hexano como eluyente para producir el producto que se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa para producir **300** (45 mg, 0,1025 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,858 min, 95,7 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua:ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min; **LCMS** : 421,15 (M+H), Rt 2,024 min, Columna: X-Select CSH (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 9,68 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,29-8,27 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 5,0-4,9 (m, 2H), 4,13 (s, 3H).

**Ejemplo 228. Síntesis de N-[[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (301) y Síntesis de N-[[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-N, 2-dimetil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (302)**




**Síntesis de N-[[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]carbamato de terc-butilo (A-434)**

A una solución de **A-301** (400 mg, 2,26 mmol) y *N*-Boc-glicina (434,98 mg, 2,48 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (512,33 mg, 2,48 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica

combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (sílice de malla 100-200, 22-25 % de EtOAc en hexano como eluyente) para producir **A-434** (350 mg, 1,09 mmol, 48 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de [3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metanamina (A-435)**

A una solución de **A-434** (350 mg, 1,11 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,78 ml, 22,13 mmol) gota a gota a 0 ºC. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 3 h. El solvente volátil se eliminó a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se lavó con hexano (3 x 5 ml) y se secó a presión reducida para producir **A-435 (**290 mg, 1,09 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de N-[[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (301)**

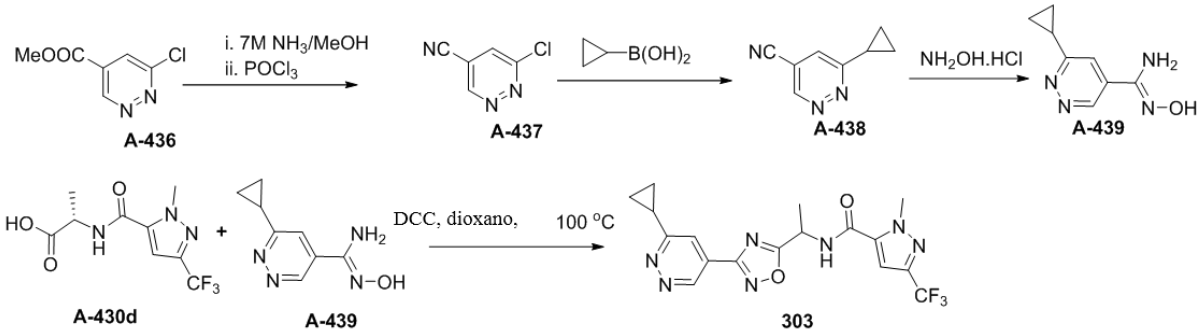
A una solución agitada de ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (180 mg, 0,93 mmol) y **A-435** (281,2 mg, 1,11 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió HATU (528,89 mg, 1,39 mmol) y DIPEA (0,48 ml, 2,78 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 ml) seguido de solución de salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 22-25 % en hexano como eluyente) seguido de purificación mediante HPLC preparativa para producir **301** (15 mg, 0,0382 mmol, 4 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,911 min; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 392,9 (M+H), Rt 1,997 min; Columna: X-Select CSH (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 9,65 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,3-2,24 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 4H)

**Síntesis de N-[[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-N,2-dimetil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (302)**

A una suspensión de hidruro de sodio (1,83 mg, 0,08 mmol) en THF (1 ml) se le añadió **301** (25 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) a 0 ºC y se agitó durante 10 min a 0 ºC. A la mezcla de reacción resultante se le adicionó yodometano (5 ml, 0,08 mmol) y la

mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice de malla 100-200, EtOAc al 15-18 % en hexano como eluyente para producir el producto que se volvió a purificar mediante purificación por HPLC preparativa para producir **302** (25 mg, 0,061 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,353 min; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua:ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 407,20 (M+H), Rt 1,94 min, Columna: X-Select CSH (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 8,62 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,23-7,04 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,97-3,90 (m, 3H), 3,37-3,52 (m, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,0-0,97 (m, 4H)

**Ejemplo 229. Síntesis de N-[(1S)-1-[3-(6-ciclopropilpiridazin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (303)**




**Síntesis de 6-cloropiridazina-4-carbonitrilo (A-437)**

Una solución de **A-436** (1 g, 5,79 mmol) en metanol amoniacal 7 M (10 ml) se agitó durante 3 h a 80-85 ºC. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se evaporó a presión reducida para producir un sólido. El sólido crudo se disolvió en $POCl_3$ (3 ml, 32,19 mmol) y se agitó durante 7 h a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un producto crudo, que se diluyó mediante el uso de acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir **A-437** (120 mg, 0,8079 mmol, 14 % de rendimiento).

**Síntesis de 6-ciclopropilpiridazina-4-carbonitrilo (A-438)**

A la solución agitada de **A-437** (40 mg, 0,29 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (140,1 mg, 0,43 mmol) y ácido ciclopropilborónico (41,86 mg, 0,49

mmol) a TA. La mezcla de reacción se purgó en atmósfera de argón durante 20 min y se trató con Pd(dppf)$Cl_2$ DCM (11,7 mg, 0,01 mmol) a TA y se purgó con argón durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 100 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml x 3), se concentró a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de 20-25 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para producir **A-438** (35 mg, 0,228 mmol, 80 % de rendimiento).

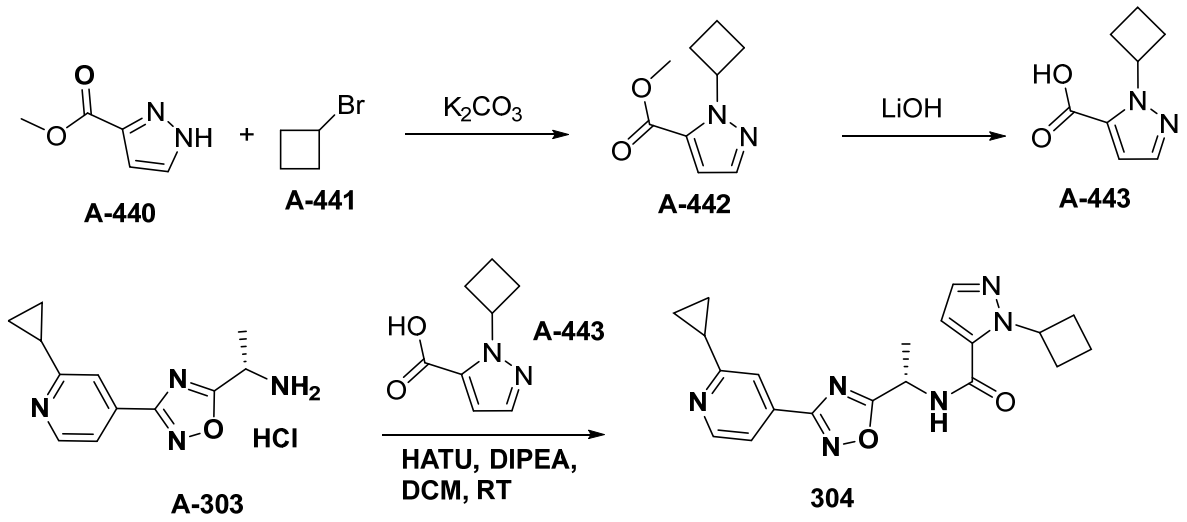
**Síntesis de 6-ciclopropil-N'-hidroxi-piridazina-4-carboxamidina (A-439)**

A una solución agitada de **A-437 7** (120 mg, 0,83 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (86,17 mg, 1,24 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se evaporó a presión reducida para producir **A-439** (120 mg, 0,635 mmol, 77 % de rendimiento).

**Síntesis de N-[1-[3-(6-ciclopropilpiridazin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]-2-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida (303)**

A una solución agitada de **A-430d** (229,19 mg, 0,86 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió **A-439** (140 mg, 0,79 mmol) y DCC (178,03 mg, 0,86 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se filtró y el licor madre se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 ml x 2) y se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante el uso de HPLC preparativa para producir **303** (45 mg, 0,11 mmol, 14 % de rendimiento). **HPLC**: Rt 8,209 min; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: Acetonitrilo (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 408 (M+H), Rt 2,05 min, Columna: X-Select CSH C18 (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 9,49 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), (7,45 (s, 1H), 5,57-5,49 (m, 1H), 4,027 (s, 3H), 2,45-2,42 (m, 1H), 1,69 (d, 3H), 1,29-1,26 (m, 1H), 1,17 (d, 4H). **Método quiral:** Rt 5,847 min, 35 % + 6,795 (65 %); columna: PHENOMENE CELLULOSE I (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-Hexano+TFA al 0,1 % B) Alcohol isopropílico IPA, Isocrático: 30 % de B; Longitud de onda: 254 nm, Flujo: 1,0 ml/min. (**NOTA**: La HPLC quiral muestra racemización parcial)

**Ejemplo 230. Síntesis de 2-ciclobutil-N-[(1S)-1-[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]pirazol-3-carboxamida (304)**




**Síntesis de 1-ciclobutil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (A-442)**

A una solución agitada de **A-440** (2 g, 14,27 mmol) y **A-441** (1,93 mg, 14,27 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió $K_2CO_3$ (3944,63 mg, 28,54 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante el uso de agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30-80 %/Hexano como eluyente para producir **A-442**. (0,40 g, 2,039 mmol, 14 % de rendimiento) y 1-ciclobutilpirazol-3-carboxilato de etilo (0,6 g, 3,058 mmol, 21 % de rendimiento).

**Síntesis de ácido 1-ciclobutil-1H-pirazol-5-carboxílico (A-443)**

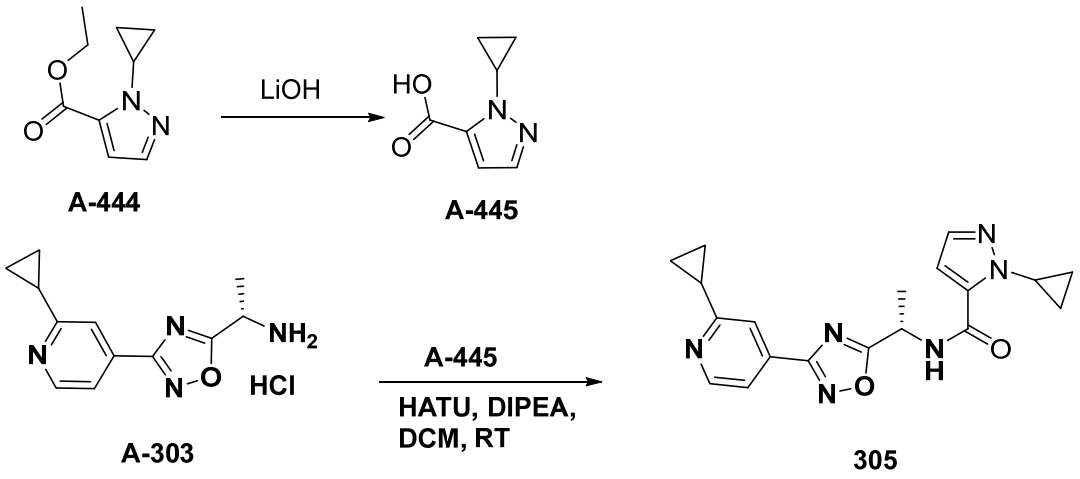
A una solución agitada de **A-442** (0,3 g, 1,54 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (97,21 mg, 2,32 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante el uso de agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). Se separó la capa orgánica, después se acidificó la capa acuosa con HCl 1 N lo que dio lugar a la precipitación. El precipitado se filtró para producir un sólido que se separó y se secó a presión reducida para producir **A-443** (100 mg, 0,5957 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de 2-ciclobutil-N-[(1S)-1-[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]pirazol-3-carboxamida (304)**

A una solución agitada de **A-303** (100 mg, 0,37 mmol) y **A-443** (74,76 mg, 0,45 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (213,83 mg, 0,56 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con DCM (50 ml x 2). La capa orgánica se

secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30-80 %/hexano como eluyente para producir **304** (15 mg, 0,0388 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,176 min, 95,2 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 379 (M+H), Rt 2,143 min, Columna: X-select CSH (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 9,23 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H), 2,53-2,50 (m, 2H), 2,31-2,29 (m, 3H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,67 (d, 3H), 1,05-1,01 (m, 4H).**Método quiral:** Rt 8,967 min, 98,7 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 292 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 231. Síntesis de 2-ciclopropil-N-[(1S)-1-[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]pirazol-3-carboxamida (305)**




**Síntesis de ácido 2-ciclopropilpirazol-3-carboxílico (A-445)**

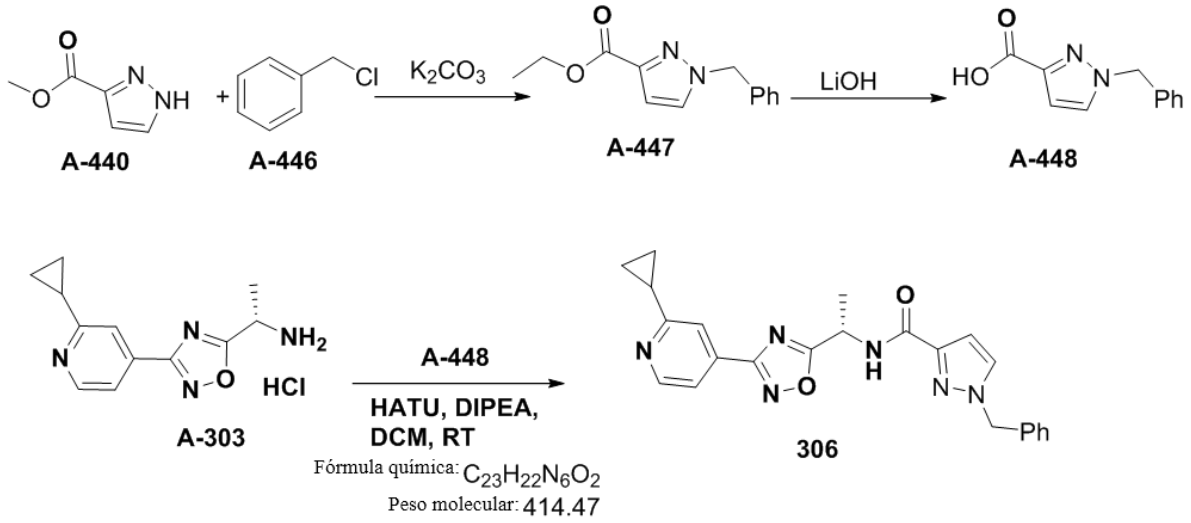
A una solución agitada de **A-444** (0,26 g, 1,44 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,12 g, 2,89 mmol) a 0 ºC y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 1 N lo que dio lugar a una precipitación que se recolectó por filtración para producir **A-445** (0,13 g, 0,819 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de 2-ciclopropil-N-[(1S)-1-[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]pirazol-3-carboxamida (305)**

A una solución agitada de **A-445** (0,13 g, 0,85 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (0,32 g, 0,85 mmol), **A-303** (0,23 g, 0,850 mmol) y DIPEA (0,3 ml, 1,71 mmol) y

se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y agua (10 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), solución saturada de salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$y se evaporó hasta la sequedad para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, con elución EtOAc al 30 % en hexano para producir **305** (60 mg, 0,1593 mmol, 19 % de rendimiento) como un aceite. **HPLC**: Rt 7,532 min, 96,8 %; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 365,45 (M+H), Rt 1,624 min, Columna: X-select CSH (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 9,25 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,48-5,45 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 2,29-2,27 (m, 1H), 1,68 (d, 3H), 1,07-0,92 (m, 8H). **Método quiral:** Rt 12,941 min, 96,7 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 292 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 232. Síntesis de 1-bencil-N-[(1S)-1-[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]pirazol-3-carboxamida (306)**




**Síntesis de 1-bencilpirazol-3-carboxilato de etilo (A-447)**

A una solución agitada de **A-440** (5 g, 35,68 mmol) y cloruro de bencilo (4,14 ml, 35,68 mmol) en ACN (10 ml) se le añadió $K_2CO_3$ (9,86 g, 71,36 mmol) a TA y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante el uso de agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre $Na_2SO_4$ y después se filtró. La capa orgánica se evaporó a presión reducida. La masa de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30-80 %/hexano como eluyente para producir **A-447** (4,2 g,

16,412 mmol, 46 % de rendimiento) y 2-bencilpirazol-3-carboxilato de etilo (1,6 g, 16,115 mmol, 17 % de rendimiento).

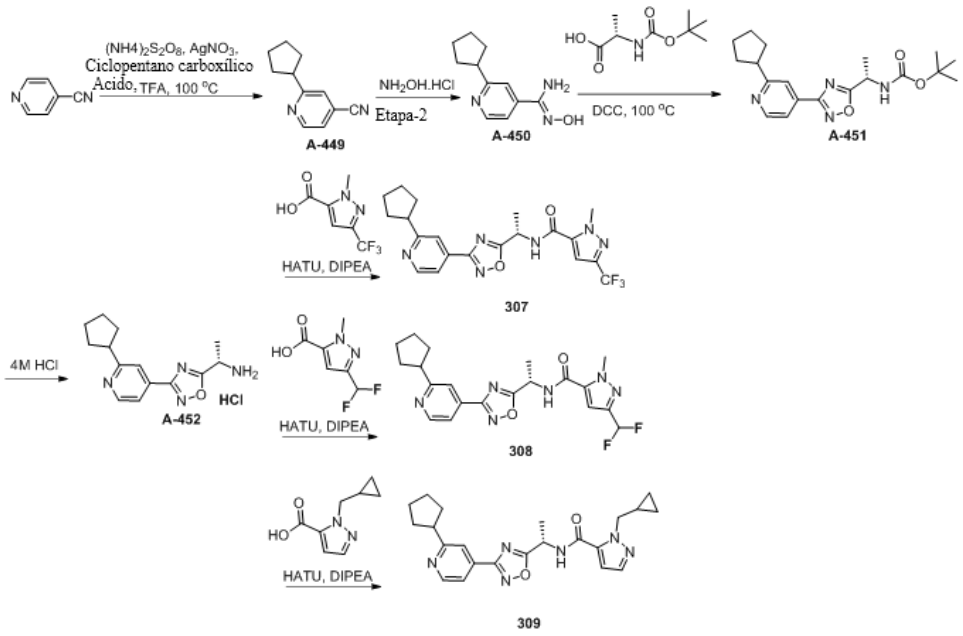
**Síntesis de ácido 1-bencilpirazol-3-carboxílico (A-448)**

A una solución agitada de **A-447** (4,4 g, 19,11 mmol) en THF (20 ml) y agua (10 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (1202,71 mg, 28,66 mmol) a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante el uso de agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se separó, después la capa acuosa se acidificó con *HCl* 1 N para formar un precipitado que se recolectó por filtración. El sólido se separó y se secó a presión reducida para producir **A-448** (2 g, 8,902 mmol, 46 % de rendimiento).

**Síntesis del compuesto 1-bencil-N-[(1S)-1-[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]pirazol-3-carboxamida (306)**

A una solución agitada de **A-303** (200 mg, 0,75 mmol) y **A-448** (49,31 mg, 0,31 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (427,66 mg, 1,12 mmol) y DIPEA (0,26 ml, 1,5 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con DCM (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó para producir el producto crudo. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30-80 %/hexano como eluyente para producir **306** (10 mg, 0,0234 mmol, 3 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,433 min; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 415,1 (M+H), Rt 1,966 min, Columna: X-select CSH (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 8,95 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 5,45-5,41 (m, 3H), 2,29-2,26 (m, 1H), 1,66 (d, 3H), 1,00-0,96 (m, 4H). **Método quiral:** Rt 7,372 min, 86 %; columna: YMC CHIRAL AMYLOSE -SA (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 15 % de B; Longitud de onda: 292 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 233. Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-ciclopentilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (307), (S)-N-(1-(3-(2-ciclopentilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (308) y (S)-N-(1-(3-(2-ciclopentilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamida (309)**




**Síntesis de 2-ciclopentilpiridina-4-carbonitrilo (A-449)**

A una solución agitada de isonicotinonitrilo (1,5 g, 14,41 mmol) en agua (20 ml) y clorobenceno (20 ml) se le añadió ácido ciclopentanocarboxílico (4,93 g, 43,22 mmol), persulfato de amonio (6,58 g, 28,82 mmol), TFA (1,06 ml, 14,41 mmol), nitrato de plata (0,24 g, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir un producto crudo que se purificó mediante combiflash mediante el uso de sílice de malla 100-200 y acetato de etilo al 8 %/hexano como eluyente para producir **A-449** (2 g, 11,61 mmol, 80 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de 2-ciclopentil-N-hidroxi-piridin-4-carboxamidina (A-450)**

A una solución agitada de **A-449** (2 g, 13,87 mmol) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (3,83 g, 55,49 mmol) y TEA (5,81 ml, 41,62 mmol) y se agitó durante 3 h a 70 ºC. La mezcla de reacción se evaporó y se diluyó mediante el uso de agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para producir **A-450** (2,1 g, 11,85 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite.

**Síntesis de N-[(1S)-1-[3-(2-ciclopentil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]carbamato de terc-butilo (A-451)**

A una solución agitada de **A-450** (1,2 g, 5,85 mmol) y ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1,33 g, 7,02 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió DCC (1,45 g, 7,02 mmol) y se agitó durante 16 h a 100 ºC. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó

sobre $Na_2SO_4$, después se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 22 %/hexano como eluyente para producir **A-451** (610 mg, 1,702 mmol, 29 % de rendimiento) como un aceite

**Síntesis de clorhidrato de (1S)-1-[3-(2-ciclopentil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etanamina (A-452)**

A una solución agitada de **A-451** (600 mg, 1,67 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml, 14,33 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el sólido crudo se lavó con éter dietílico para producir **A-452** (410 mg, 1,391 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-ciclopentilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxamida (309)**

A una solución agitada de **A-452** (70 mg, 0,27 mmol) y ácido 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico (47,35 mg, 0,28 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (135,44 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,47 mmol) a TA y se agitó durante 2 h a TA. La reacción se inactivó mediante el uso de agua (10 ml), se diluyó con DCM (50 ml) y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30-80 %/Hexano como eluyente para producir **309** (15 mg, 0,0368 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,756 min; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 407,03 (M+H), Rt 2,074 min, Columna: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 9,29 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 6,95-6,94 (m, 1H), 5,44-5,41 (m, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,29-3,27 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 4H), 1,68-1,66 (m, 5H), 1,22-1,17 (m, 1H), 0,40-0,34 (m, 2H), 0,30-0,29 (m, 2H). **Método quiral:** Rt 11,397 min, 96,4 % min; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 228 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-ciclopentilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (307)**

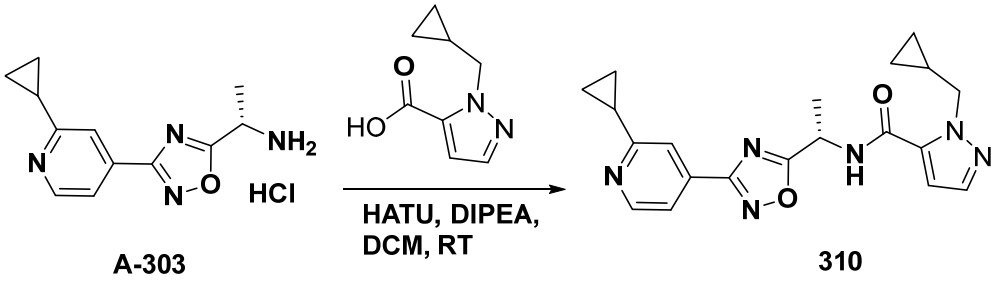
A una solución agitada de **A-452** (57,06 mg, 0,19 mmol) y ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (56,36 mg, 0,29 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HATU (110,4 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,48 mmol) a TA y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó mediante el uso de agua, se extrajo con DCM y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 23 %/Hexano como eluyente para producir **307** (5 mg, 0,0097 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 9,074 min; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 435,05 (M+H), Rt 2,171 min, Columna: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 9,47 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 5,49-5,46 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 9H). **Método quiral:** Rt 5,287 min, 99,4 % min; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 282 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**(S)-N-(1-(3-(2-ciclopentilpiridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (308)**

A una solución agitada de **A-452** (100 mg, 0,34 mmol) y ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico **(**71,7 mg, 0,41 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (193,48 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (0,12 ml, 0,68 mmol) a TA y se agitó durante 2 h a TA. La reacción se inactivó mediante el uso de agua (10 ml), se extrajo con DCM (50 ml) y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30-80 %/Hexano como eluyente para producir **308** (12,17 mg, 0,029 mmol, 8 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 8,686 min; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 417,1 (M+H), Rt 2,1 min, Columna: X-select CSH C18 (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 9,40 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19-6,91 (m, 1H), 5,48-5,44 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 4H), 1,68-1,66 (m, 5H). **Método quiral:** Rt 7,701 min, 98,4 % min; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x

4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) DCM: MeOH (1:1), Isocrático: 20 % de B; Longitud de onda: 227 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

**Ejemplo 234. Síntesis de 2-(ciclopropilmetil)-N-[(1S)-1-[3-(2-ciclopropil-4-piridil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil]pirazol-3-carboxamida (310)**




**A-303** **310**

A una solución agitada de **A-303** (100 mg, 0,37 mmol) y ácido 1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-5-carboxílico (83,07 mg, 0,45 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (213,83 mg, 0,56 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con DCM (50 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y EtOAc al 30 a 80 % en hexano como eluyente para producir **310** (20 mg, 0,0525 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido. **HPLC**: Rt 7,97 min; Columna: X-Select CSH C18 (4,6 X 150) mm, 3,5 µm; Fase móvil: A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1,0 ml/min. **LCMS** : 379,4 (M+H), Rt 1,801 min, Columna: X-select CSH (3*50) mm, 2,5 µm. **RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-d6)** δ 9,28 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,44 (quin, 1H), 4,27-4,39 (m, 2H), 2,28-2,46 (m, 1H), 1,68 (d, 3H), 1,10-1,30 (m, 1H), 0,90-1,08 (m, 4H), 0,23-0,47 (m, 4H). **Método quiral:** Rt 6,523 min, 96 %: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4,6 mm, 5 um), - Fase móvil: A) n-hexano+isopropilamina al 0,1 % B) EtOH: MeOH (50:50), Isocrático: 30 % de B; Longitud de onda: 293 nm, Flujo: 1,0 ml/min.

Ejemplo 235. Eficacia de compuestos ilustrativos en la inhibición de KCNT1

KCNT1 - Ensayo de fijación en parche

La inhibición de KCNT1 (KNa1.1, Slack) se evaluó mediante el uso de una línea celular inducible por tetraciclina (HEK-TREX). Las corrientes se registraron mediante el uso del sistema de fijación en parche automatizado SyncroPatch 384PE. La generación de pulsos y la recogida de datos se realizaron con PatchController384 V1.3.0 y DataController384 V1.2.1 (Nanion Technologies). La resistencia de acceso y la capacitancia aparente de la membrana se estimaron mediante el uso de protocolos

integrados. La corriente se registró en modo de parche perforado (escina 10 µM) a partir de una población de células. Las células se recogieron, se trituraron y se resuspendieron a 800 000 células/ml. Se permitió que las células se recuperaran en el hotel de células antes de la experimentación. Las corrientes se registraron a temperatura ambiente. La solución externa contenía lo siguiente (en mM): NaCl 105, NMDG 40, KCl 4, $MgCl_2$ 1, $CaCl_2$ 5 y HEPES 10 (pH = 7,4, osmolaridad ~300 mOsm). La solución extracelular se usó como solución de lavado, referencia y suministro de compuesto. La solución interna contenía lo siguiente (en mM): NaCl 70, KF 70, KCl 10, EGTA 5, HEPES 5 y Escina 0,01 (pH = 7,2, osmolaridad ~295 mOsm). La escina se prepara en una solución madre de 5 mM en agua, se divide en alícuotas y se almacena a -20 °C. La placa de compuesto se creó a concentración 2x en la solución extracelular. El compuesto se diluyó a 1:2 cuando se añadió al pocillo de registro. La cantidad de DMSO en la solución extracelular se mantuvo constante al nivel usado para la concentración más alta probada. Se usó un potencial de retención de -80 mV con una etapa de 100 ms hasta 0 mV. La corriente media se midió durante la etapa a 0 mV. Se usó bepridil 100 µM para inhibir completamente la corriente de KCNT1 para permitir la sustracción fuera de la línea de la corriente que no es KCNT1. Se calculó la corriente media promedio de 3 barridos y se calculó el % de inhibición de cada compuesto. El % de inhibición en función de la concentración del compuesto se ajustó con una ecuación de Hill para derivar $IC_{50}$, pendiente, parámetros mín y máx. Si la inhibición de KCNT1 fue inferior al 50 % a la concentración más alta probada o si no pudo calcularse la $IC_{50}$, entonces se informó un por ciento de inhibición en lugar de la $IC_{50}$.

Los resultados de este ensayo se resumen en la Tabla 1 más abajo. En esta tabla, “A” indica $IC_{50}$ inferior o igual a 1 µM; “B” indica inhibición de entre 1 µM y 20 µM; y “C” indica inhibición superior o igual a 20 µM.

Tabla 1

| Compuesto de Patente Núm. | KCNT1-WT IC50 (µM) |
|---|---|
| 192 | A |
| 191 | B |
| 3 | C |
| 4 | C |

| | |
|---|---|
| 5 | A |
| 6 | A |
| 7 | C |
| 8 | B |
| 9 | A |
| 10 | A |
| 11 | B |
| 12 | A |
| 13 | A |
| 14 | B |
| 15 | B |
| 16 | A |
| 17 | B |
| 19 | A |
| 20 | B |
| 21 | A |
| 22 | A |
| 23 | B |
| 24 | A |
| 25 | B |
| 26 | A |
| 29 | A |
| 30 | A |
| 31 | A |
| 32 | B |
| 33 | A |
| 34 | A |
| 35 | B |
| 36 | A |
| 37 | B |
| 38 | A |
| 39 | B |
| 40 | B |

| | |
|---|---|
| 41 | B |
| 42 | A |
| 43 | B |
| 44 | C |
| 45 | A |
| 46 | B |
| 47 | A |
| 48 | A |
| 49 | B |
| 50 | B |
| 51 | B |
| 52 | A |
| 54 | C |
| 55 | B |
| 56 | A |
| 57 | B |
| 58 | B |
| 59 | C |
| 60 | A |
| 61 | A |
| 62 | B |
| 63 | A |
| 64 | A |
| 65 | B |
| 66 | A |
| 67 | A |
| 68 | B |
| 69 | A |
| 70 | A |
| 71 | C |
| 72 | A |
| 73 | A |
| 74 | A |

| | |
|---|---|
| 75 | A |
| 76 | A |
| 77 | A |
| 78 | B |
| 79 | B |
| 80 | A |
| 81 | A |
| 82 | A |
| 83 | B |
| 84 | A |
| 85 | C |
| 86 | A |
| 87 | B |
| 88 | B |
| 89 | A |
| 90 | B |
| 91 | A |
| 92 | A |
| 93 | B |
| 94 | C |
| 95 | B |
| 96 | A |
| 97 | A |
| 98 | B |
| 99 | B |
| 100 | B |
| 101 | B |
| 102 | A |
| 103 | A |
| 104 | B |
| 105 | A |
| 106 | B |
| 107 | A |

| | |
|---|---|
| 108 | A |
| 109 | A |
| 110 | A |
| 111 | A |
| 112 | A |
| 113 | A |
| 114 | C |
| 115 | C |
| 116 | A |
| 117 | A |
| 118 | B |
| 119 | A |
| 120 | A |
| 121 | C |
| 122 | C |
| 123 | C |
| 124 | C |
| 125 | A |
| 126 | A |
| 127 | A |
| 128 | C |
| 129 | C |
| 130 | A |
| 131 | B |
| 132 | A |
| 133 | B |
| 134 | C |
| 135 | B |
| 136 | B |
| 137 | B |
| 138 | A |
| 139 | A |
| 140 | B |

| | |
|---|---|
| 141 | B |
| 142 | B |
| 143 | C |
| 144 | B |
| 145 | A |
| 146 | A |
| 147 | B |
| 148 | B |
| 149 | A |
| 150 | A |
| 151 | B |
| 152 | B |
| 153 | A |
| 154 | A |
| 155 | B |
| 156 | C |
| 157 | B |
| 160 | B |
| 161 | B |
| 162 | B |
| 163 | B |
| 164 | B |
| 165 | A |
| 166 | B |
| 167 | B |
| 168 | B |
| 169 | B |
| 170 | A |
| 171 | B |
| 172 | B |
| 173 | B |
| 174 | A |
| 175 | A |

| | |
|---|---|
| 176 | B |
| 177 | C |
| 178 | B |
| 179 | B |
| 180 | C |
| 181 | A |
| 182 | C |
| 183 | C |
| 184 | A |
| 185 | B |
| 186 | B |
| 187 | C |
| 188 | B |
| 189 | B |
| 193 | C |
| 194 | A |
| 195 | B |
| 196 | A |
| 197 | A |
| 198 | A |
| 199 | A |
| 200 | B |
| 201 | A |
| 202 | A |
| 203 | A |
| 204 | A |
| 205 | A |
| 206 | A |
| 207 | A |
| 208 | A |
| 209 | A |
| 210 | A |
| 211 | A |

| | |
|---|---|
| 212 | A |
| 213 | B |
| 214 | A |
| 215 | B |
| 216 | A |
| 217 | B |
| 218 | A |
| 219 | A |
| 220 | B |
| 221 | A |
| 222 | A |
| 223 | A |
| 224 | A |
| 225 | A |
| 226 | A |
| 227 | A |
| 228 | A |
| 229 | A |
| 230 | A |
| 231 | B |
| 232 | C |
| 233 | A |

| | |
|---|---|
| 234 | A |
| 235 | A |
| 236 | A |
| 237 | C |
| 238 | A |
| 239 | A |
| 240 | A |
| 241 | A |
| 242 | B |
| 243 | A |
| 244 | B |
| 245 | B |
| 246 | A |
| 248 | A |
| 249 | A |
| 250 | B |
| 251 | B |
| 252 | B |
| 253 | A |
| 254 | B |
| 255 | A |
| 256 | A |
| 257 | A |
| 258 | B |
| 259 | B |
| 260 | C |
| 261 | C |
| 263 | B |
| 264 | C |
| 265 | A |
| 266 | A |
| 267 | B |

| | |
|---|---|
| 268 | A |
| 269 | A |
| 270 | A |
| 271 | A |
| 278 | A |
| 279 | A |
| 280 | A |
| 272 | B |
| 247 | A |
| 262 | B |
| 273 | A |
| 274 | A |
| 275 | A |
| 276 | A |
| 277 | B |
| 281 | B |
| 282 | B |
| 283 | B |
| 284 | B |
| 285 | C |
| 286 | A |
| 287 | A |
| 288 | A |
| 289 | C |
| 290 | A |
| 291 | B |
| 292 | B |
| 293 | C |
| 294 | B |
| 295 | A |
| 296 | B |
| 297 | B |
| 299 | C |

| | |
|---|---|
| 300 | A |
| 301 | A |
| 302 | A |
| 303 | A |
| 304 | A |
| 305 | A |
| 306 | A |
| 307 | A |
| 308 | A |
| 309 | A |
| 310 | A |

**Equivalentes y alcance**

En las reivindicaciones, artículos como “un”, “una” y “el/la” pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente de cualquier otra manera a partir del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen “o” entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean, o son relevantes de cualquier otra manera en un producto o proceso determinado a menos que se indique lo contrario o resulte evidente de cualquier otra manera a partir del contexto. La invención incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente, se emplea, o es relevante de cualquier otra manera en un determinado producto o proceso. La invención incluye modalidades en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean, o son relevantes de cualquier otra manera en un determinado producto o proceso.

Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como listas, (por ejemplo, en formato de grupo Markush) cada subgrupo de los elementos también se describe, y cualquier elemento(s) puede(n) eliminarse del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando la invención, o aspectos de la

invención, se denomina(n) como que comprenden elementos y/o características particulares, determinadas modalidades de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, tales elementos y/o características. Por motivos de simplicidad, esas modalidades no se han expuesto específicamente *in haec verba* en la presente descripción. También se observa que los términos “que comprende” y “que contiene” están destinados a ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Donde se dan intervalos, se incluyen los puntos finales. Además, a menos que se indique de otra forma o resulte evidente de cualquier otra manera a partir del contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor o subintervalo específico dentro de los intervalos establecidos en diferentes modalidades de la invención, al décimo de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera.

Esta solicitud se refiere a diversas patentes emitidas, solicitudes de patentes publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones, todas las cuales se incorporan en la presente descripción como referencia. Si existe un conflicto entre cualquiera de las referencias citadas y esta memoria descriptiva, la memoria descriptiva controlará. Además, cualquier modalidad particular de la presente invención que se encuentre dentro de la técnica anterior puede excluirse explícitamente de una cualquiera o más de las reivindicaciones. Debido a que se considera que tales modalidades son conocidas por un experto en la técnica, pueden excluirse incluso si la exclusión no se expone explícitamente en la presente descripción. Cualquier modalidad particular de la invención puede excluirse de cualquier reivindicación, por cualquier motivo, ya sea relacionado o no con la existencia de la técnica anterior.

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar mediante el uso de no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes para las modalidades específicas descritas en la presente descripción. El alcance de las presentes modalidades descritas en la presente descripción no pretende limitarse a la Descripción anterior, sino que se expone en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones a esta descripción sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.