COMPUESTOS DE TRIAZOLOPIRIDINILO UNIDOS A ÉTER COMO INHIBIDORES DE CINASA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. nro. 63/585,642, presentada el 27 de septiembre de 2023; cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben las proteínas cinasa que interactúan con receptores y a métodos para fabricarlos y utilizarlos. En concreto, la presente invención se refiere a compuestos de triazolopiridinilo como inhibidores de la proteína cinasa 1 de interacción con el receptor (RIPK1).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La apoptosis y la necrosis representan dos mecanismos diferentes de muerte celular. La apoptosis es un proceso altamente regulado en el que interviene la familia de caspasas de cisteína proteasas y se caracteriza por la contracción celular, la condensación de la cromatina y la degradación del ADN. Por el contrario, la necrosis está asociada con el hinchamiento celular y de orgánulos y la ruptura de la membrana plasmática con la consiguiente liberación del contenido intracelular y la inflamación secundaria (Kroemer et al., (2009) Cell Death Differ 16:3-11). La necrosis se ha considerado una forma pasiva y no regulada de muerte celular; sin embargo, pruebas recientes indican que parte de la necrosis puede ser inducida por rutas de transducción de señales reguladas, tal como las mediadas por proteínas cinasa que interactúan con el receptor (RIPK), especialmente en condiciones en las que las caspasas están inhibidas o no pueden activarse eficazmente (Golstein P & Kroemer G (2007) Trends Biochem. Sci. 32:37-43; Festjens et al. (2006) Biochim. Biophys. Acta 1757:1371-1387). Se sabe que la estimulación de la familia de receptores de dominio de muerte (DR) Fas y TNFR media la apoptosis en la mayoría de los tipos celulares mediante la activación de la ruta extrínseca de las caspasas. Además, en determinadas células deficientes en caspasa-8 o tratadas con el inhibidor pan-caspasa Z-VAD, la estimulación de los receptores del dominio de muerte (DR) provoca una muerte celular necrótica programada dependiente de la proteína cinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1) en lugar de apoptosis (Holler et al. (2000) Nat. Immunol. 1:489-495; Degterev et al. (2008) Nat. Chem. Biol. 4:313-321). Este mecanismo novedoso de muerte celular se denomina “necrosis programada” o “necroptosis” (Degterev et al., (2005) Nat Chem Biol 1:112-119).

La necroptosis puede desencadenarse por varios mecanismos, incluyendo la activación del receptor de TNF, el acoplamiento de receptores de tipo Toll, estrés genotóxico e infección vírica. Aguas abajo de los diversos estímulos, la ruta de señalización que da lugar a la necroptosis depende de la actividad de las cinasas RIPK1 y RIPK3. (He et al., (2009) Cell 137:1100-1111; Cho et. al., (2009) Cell 137:1112-1123; Zhang et al., (2009) Science 325:332-336).

La desregulación de la vía de señalización de la necroptosis se ha relacionado con la neuroinflamación y la neurodegeneración, tal como la esclerosis múltiple (EM), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer, la lesión de la médula espinal y la lesión cerebral traumática (LCT), el desprendimiento de retina, la isquemia, la enfermedad de Gaucher y la AAV (vasculitis asociada a ANCA), y otras enfermedades inflamatorias como la necrosis de macrófagos en el desarrollo de aterosclerosis, la inflamación inducida por virus, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la lesión hepática inducida por etanol - (Yan et al., (2019) Nature Rev. Neuro. 20, 19-33; Trichonas et al., (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 21695-21700; Lin et al., (2013) Cell Rep. 3, 200-210; Cho et al., (2009) Cell, 137, 1112-1123; Duprez et al., (2011) Immunity 35, 908-918; Roychowdhury et al., Hepatology 57, 1773-1783; Vandenabeele et al., (2010) Nature 10, 700-714; Vandenabeele et al., (2010) Sci. Signalling 3, 1-8; Zhang et al., (2010) Cellular & Mol. Immunology 7, 243-249; Moriwaki et al., (2013) Genes Dev. 27, 1640-1649; Ito et al., (2016) Science 353, 603-608; Vitner et al., (2014) Nature Med. 20, 204-208) (Schreiber et al., (2017) Proc. Natl. Acad. Sci. 114, E9618-E9625). Para ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, los compuestos deben ser preferiblemente penetrantes en el cerebro. La penetrancia cerebral se puede predecir mediante un ensayo de transportador cerebral y medir mediante la determinación directa de la concentración cerebral.

Un inhibidor potente, selectivo y de molécula pequeña de la actividad de RIPK1 bloquearía la señalización proinflamatoria dependiente de RIPK1 y, de este modo, proporcionaría un beneficio terapéutico en enfermedades inflamatorias caracterizadas por una actividad cinasa RIPK1 aumentada y/o desregulada.

WO2022/086828 divulga compuestos de triazolopiridinilo que tienen actividad RIPK1.

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad RIPK1 y que son penetrantes en el cerebro, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades moduladas por la actividad de la cinasa RIPK1 y útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de triazolopiridinilo novedosos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, isótopos, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables, sales o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores de RIPK1.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para elaborar los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables, sales o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la actividad aberrante de RIPK1.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en terapia.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada a la actividad aberrante de RIPK1.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar enfermedades mediadas al menos parcialmente por RIPK1, incluyendo enfermedades inflamatorias y enfermedades inflamatorias neurológicas, método que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento un compuesto de la presente invención tal como se describió anteriormente.

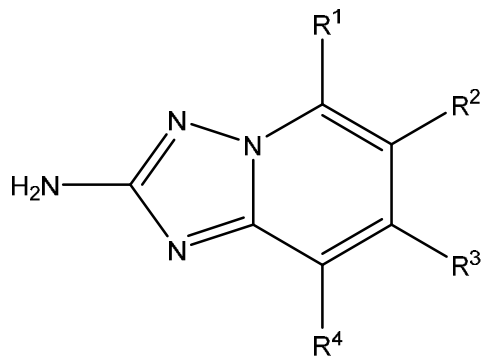
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar enfermedades mediadas al menos parcialmente por RIPK1, incluyendo enfermedades inflamatorias y enfermedades inflamatorias neurológicas, tales como la esclerosis múltiple (EM), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer, la lesión de la médula espinal y la lesión cerebral traumática (LCT), el desprendimiento de retina, la isquemia, la enfermedad de Gaucher y la AAV (vasculitis asociada a ANCA), y otras enfermedades inflamatorias tales como la necrosis de macrófagos en el desarrollo de aterosclerosis, la inflamación inducida por virus, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la lesión hepática inducida por etanol, cuyo método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento un compuesto de la presente invención tal como se describió anteriormente.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, o con uno o dos otros agentes.

Estas y otras características de la invención se describirán con más detalle a medida que avance la divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE MODALIDADES DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales, farmacéuticamente aceptables de los mismos, solvatos o profármacos, en donde

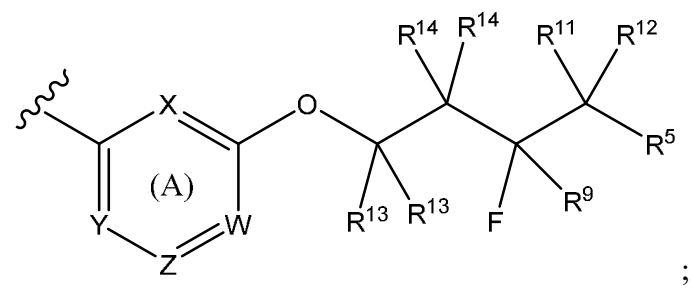


(I),

en donde, independientemente para cada aparición:

R^1 es H o F, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6};

uno de R^2 o R^3 es H y el otro es



;

X es N o C(R^8);

Y es N o C(R^6);

Z es N o C(R^7);

W es N o C(R^9);

en donde el anillo A contiene 0, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno;

R^1 es H o F, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-6} o alcoxi C_{1-3};

R^5 es alquilo C_{1-6}, fenilo o piridilo, en donde el fenilo o el piridilo están sustituidos con 0-1 de R^{10};

R^6 es -H, -F, -Cl, alquilo -C_{1-3}, -CF_3 o alcoxi C_{1-3};

R^7 es -H, -F, -Cl, alquilo -C_{1-3}, -CF_3 o CHF_2;

R^8 es -H o -F, o alquilo -C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

R^9 es -H, alquilo -C_{1-3}, -F, -Cl, -OCH_3, -CN, -CF_3, -OCF_3 o -CHF_2;

R^{10} es -H, -F o -Cl, o alquilo -C_{1-3} o alcoxi C_{1-3};

R^{11} es -H, -NH_2, -OH o -F;

R^{12} es -H, alquilo -C_{1-3} o -F;

R^{13} es -H, -D o alquilo -C_{1-3}; y

R^{14} es -H, -D o alquilo -C_{1-3}.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

X y Z son N;

Y es C(R^6); y

W es C(R^9).

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

X es N;

Y es C(R^6);

Z es C(R^7); y

W es C(R^9).

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

X es C(R^8);

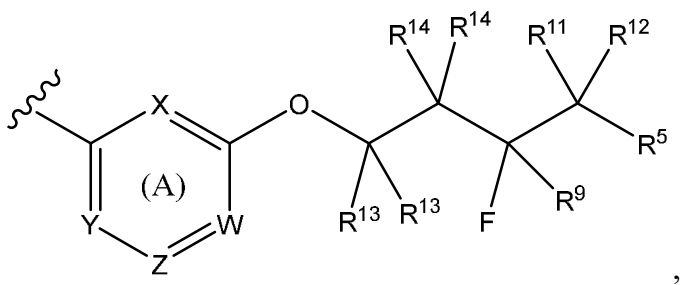
Y es C(R^6);

Z es C(R^7); y

W es C(R^9).

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

R^2 es H; y

R^3 es 

,

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

R^5 es fenilo o piridilo, en donde el fenilo o el piridilo están sustituidos con 0-1 de R^{10}.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

R^{14} es H o D.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

R^1 y R^4 son H;

R^5 es fenilo sustituido con 0-1 de R^{10};

R^{13} es H; y

R^{14} es H.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

R^8 es F;

R^9 es F;

R^{11} es -OH; y

R^{12} es H.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

R^8 es F;

R^9 es F;

R^{11} es -OH; y

R^{12} es alquilo $-C_{1-3}$.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

R^8 es F;

R^9 es F;

R^{11} es -OH; y

R^{12} es CH_3.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

X es $C(R^8)$;

Y es CH;

Z es CH;

W es $C(R^9)$;

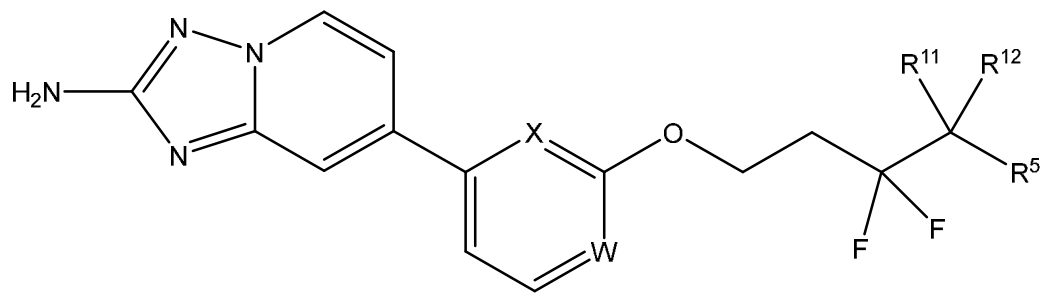
R^8 es F;

R^9 es F;

R^{11} es -OH; y

R^{12} es CH_3.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) es:

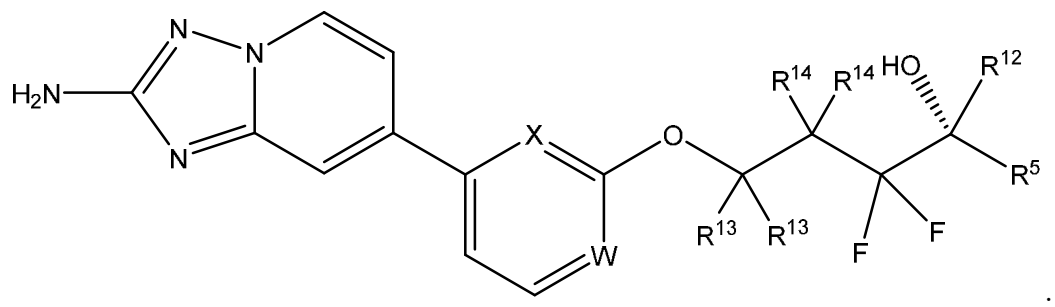


y

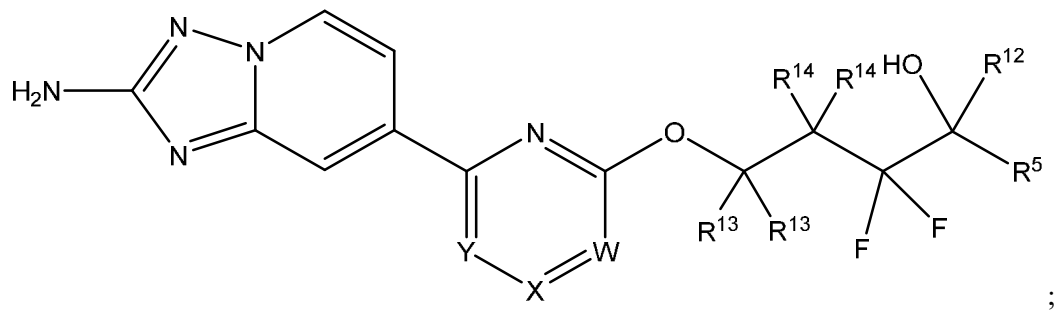
R^{11} es -OH; y

R^{12} es CH_3.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) es:



Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) es:



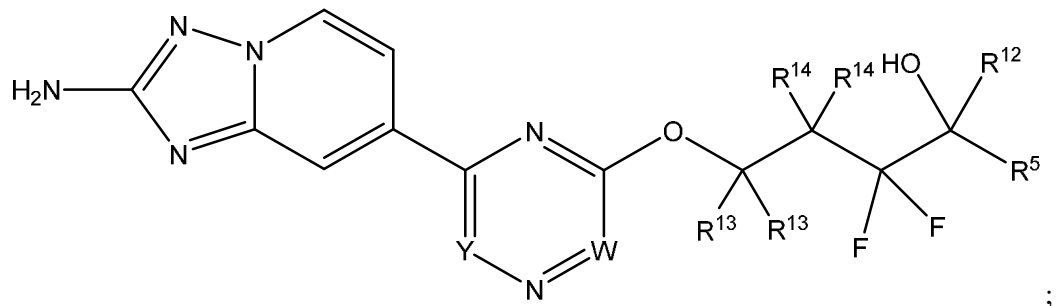
;

Y es $C(R^6)$;

Z es $C(R^7)$; y

W es $C(R^9)$.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) es:



.

Y es $C(R^6)$; y

W es $C(R^9)$.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

W es CR^{9a};

R^{9a} es -H, alquilo $-C_{1-3}$, -F, -Cl, $-OCH_3$, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$ o $-CHF_2$;

R^9 es -H o -F.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

W es CR^{9a};

R^{9a} es -H, alquilo $-C_{1-3}$ o -F; y

R^9 es -H o -F.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o cualquier otro aspecto o modalidad, o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

W es CR^{9a};

R^{9a} es -H o -F; y

R^9 es -H o -F.

Otra modalidad proporciona un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos se seleccionan de los ejemplos.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de cinasas, incluyendo la

modulación de proteínas cinasa que interactúan con el receptor tal como RIPK1, que comprenden compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere también a métodos para tratar enfermedades asociadas con la modulación de cinasas, incluyendo la modulación de proteínas cinasa que interactúan con receptores, tales como RIPK1, que comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para elaborar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y enfermedades fibróticas, que comprende administrar a un huésped que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad es enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, psoriasis, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Alzheimer (EA), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), rechazo de trasplante, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) o reperfusión por isquemia.

La presente invención también proporciona un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la afección se selecciona entre el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerosis múltiple (EM), la enfermedad de Alzheimer (EA), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), el rechazo de trasplante, la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, el melanoma metastásico, el sarcoma de Kaposi, el mieloma múltiple, tumores sólidos, la neovascularización ocular y hemangiomas infantiles, el linfoma de células B, lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis psoriásica, la vasculitis múltiples, la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), la miastenia gravis, la rinitis alérgica, la esclerosis múltiple (EM), el rechazo de trasplante, la diabetes tipo I, la nefritis membranosa, la anemia hemolítica autoinmune, la tiroiditis autoinmune, enfermedades por aglutininas frías y calientes, el síndrome de Evans, el síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombótica (SHU/PTT), la sarcoidosis, el síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas, el pénfigo vulgar y el asma, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) o la reperfusión isquémica.

La presente invención también proporciona un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la afección se selecciona entre la necrosis de macrófagos en el desarrollo de aterosclerosis, la inflamación inducida por virus, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la lesión hepática inducida por etanol, la neurodegeneración, tal como el desprendimiento de retina, la degeneración retiniana, la degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad (DMS), isquemia, esclerosis lateral amiotrófica (DMAE) y la enfermedad de Gaucher.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad la es esclerosis múltiple (EM), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer, la lesión medular y la lesión cerebral traumática (LCT), el desprendimiento de retina, la isquemia, la enfermedad de Gaucher y la AAV (vasculitis asociada a ANCA), y otras enfermedades inflamatorias como la necrosis de macrófagos en el desarrollo de la aterosclerosis, la inflamación inducida por virus, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la lesión hepática inducida por etanol.

La presente invención también proporciona un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la afección se selecciona entre la esclerosis múltiple (EM), la enfermedad de alzheimer (EA), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), el Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención también proporciona un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la afección se selecciona entre la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la psoriasis. En otra modalidad, la afección se selecciona entre la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

La presente invención también proporciona un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la afección se selecciona entre la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la reperfusión por isquemia.

La presente invención también proporciona un método para tratar la esclerosis múltiple (EM), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un método para tratar la enfermedad de alzheimer (EA), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de enfermedades, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otros agentes terapéuticos.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para su uso en terapia.

En otra modalidad, los compuestos de fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se seleccionan de los ejemplos ejemplificados o combinaciones de ejemplos ejemplificados u otras modalidades del presente documento.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres, una enfermedad alérgica, una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria.

La presente invención podrá materializarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o de los atributos esenciales de la misma. Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos y/o modalidades preferidas de la invención aquí señalados. Se entiende que todas y cada una de las modalidades de la presente invención pueden tomarse conjuntamente con cualquier otra modalidad o modalidades para describir modalidades adicionales. También debe entenderse que cada elemento individual de las modalidades es su propia modalidad independiente. Además, cualquier elemento de una modalidad puede combinarse con todos y cada uno de los demás elementos de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional.

A continuación, se definen los términos utilizados en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en el presente documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique algo diferente.

A menos que se indique específicamente lo contrario, las referencias hechas en singular pueden incluir también el plural. Por ejemplo, “uno” puede referirse a uno, o a uno o más.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^3) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 de R^3, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido hasta con dos grupos R^3 y, en cada aparición, R^3 se selecciona independientemente

de la definición de R3. Asimismo, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo están permitidas si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

A menos que se indique lo contrario, se supone que cualquier carbono o heteroátomo con valencias insatisfechas tiene suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se relaciona un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo están permitidas si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

De acuerdo con una convención usada en la técnica,

se usa en las fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

Se usa un guion "-" que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ está unido a través del átomo de carbono.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula (I), (por ejemplo, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo substituido", como se define posteriormente. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrón de sustitución que sea estéricamente irrealizable, sintéticamente no factible y/o inherentemente inestable.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_{1-10}" (o alquileno), pretende incluir los grupos alquiloC_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 y C_{10}. Además, por ejemplo, "alquilo C_1-C_6" indica alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos de forma que uno o más de sus átomos de hidrógeno se han sustituido por otro grupo químico. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares.

Cuando se usa el término “alquilo” junto con otro grupo, tal como en “arilalquilo”, esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, “arilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, donde al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Así, el término arilalquilo (C_{0-4}) incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo directamente unido a otro grupo, es decir, aril(C_0)alquilo. El término “heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido como se ha definido anteriormente, donde al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

“Alquenilo” o “alquenileno” pretende incluir cadenas de hidrocarburo en configuración tanto lineal como ramificada y que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, “alquenilo C_{2-6}” (o alquenileno), pretende incluir los grupos alquenilo C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3, pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo, y similares.

“Alquinilo” o “alquinileno” pretende incluir cadenas de hidrocarburo en configuración tanto lineal como ramificada y que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, “alquinilo C_{2-6}” (o alquinileno), pretende incluir los grupos alquinilo C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6; tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares.

Cuando se hace referencia a un grupo alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno o alquinileno sustituido, estos grupos están sustituidos con uno a tres sustituyentes como se ha definido anteriormente para los grupos alquilo sustituidos.

El término “alcoxi” se refiere a un átomo de oxígeno sustituido por alquilo o alquilo sustituido, como se define en el presente documento. Por ejemplo, el término “alcoxi” incluye el grupo -O-alquilo C1-6 tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y similares. “Alcoxi inferior” se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro átomos de carbono.

Se debe entender que las selecciones para todos los grupos, incluyendo, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, serán realizadas por un experto en el campo para así proporcionar compuestos estables.

El término “sustituido”, tal como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre y cuando no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo o ceto, (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 átomos de hidrógeno en el átomo. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura del núcleo. Por ejemplo, debe entenderse que cuando se enumera (cicloalquil)alquilo como posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la parte alquilo. Los dobles enlaces de anillo, como se usan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas solo si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables o productos intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable pretende implicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción a un grado útil de pureza, y la formulación subsiguiente en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos aquí citados no contengan un grupo N-halo, $S(O)_2H$ o S(O)H.

El término "carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado, o parcialmente insaturado, en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Así, el término incluye anillos de cicloalquilo y arilo, o anillos bicíclicos que contienen anillos saturados o insaturados, o anillos que sean parcialmente insaturados. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos de anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Ejemplos de dichos carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano, [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos con puente también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Los carbociclos pueden incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende incluir "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromático monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como grupos fenilo y naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido. Un grupo arilo preferido es fenilo opcionalmente sustituido.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono-, bi- o policíclicos. Cicloalquilo C_{3-7} pretende incluir grupos cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible del/de los anillo(s).

Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se pueden usar indistintamente y se refieren a grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros sustituidos y no sustituidos, aromáticos o no aromáticos, grupos bicíclicos de 7 a 11 miembros y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), dicho anillo que contiene el heteroátomo tiene preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cada anillo de dicho grupo

que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre y cuando el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o inferior, y además siempre y cuando el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. El término "heterociclo" incluye grupos "heteroarilo". Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente sustituido con =O (oxo). Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente sustituido con =O (oxo).

Grupos heterociclilo monocíclicos ejemplares incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo y similares, incluyendo los grupos ilustrativos enumerados ben "heteroarilo". Grupos heterociclo bicíclicos ejemplares incluyen quinuclidinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos sustituidos y no sustituidos aromáticos de 5 o 6 elementos, grupos bicíclicos de 9 o 10 elementos y grupos tricíclicos de 11 a 14 elementos que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, dicho anillo que contiene el heteroátomo tiene preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o átomos de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre y cuando el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o inferior y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos fusionados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente sustituido con =O (oxo).

Los grupos heteroarilo monocíclicos ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, y similares.

Los grupos heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofuranilo, cromonilo,

cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo, y similares.

Los grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo, y similares.

A menos que se indique algo diferente, cuando se hace referencia a un arilo nombrado específicamente (p. ej., fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo., pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo) o heteroarilo (por ejemplo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y furilo) la referencia pretende incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferiblemente 0-2, sustituyentes, según sea adecuado.

El término “halo” o “halógeno” se refiere a cloro, bromo, fluoro y yodo.

El término “haloalquilo” significa un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, “haloalquilo” incluye mono-, bi- y trifluorometilo.

El término “haloalquilo” significa un alquilo sustituido que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, “haloalcoxi” incluye OCF_3.

El término “deuteroalquilo” significa un alquilo sustituido que tiene uno o más átomos de deuterio. Por ejemplo, el término “deuteroalquilo” incluye mono-, bi- y trideuterometilo.

El término “heteroátomos” debe incluir oxígeno, azufre y nitrógeno.

Cuando el término “insaturado” se usa en el presente documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

Un experto en el campo entenderá que, cuando se usa la designación “CO_2” en el presente documento, esta pretende referirse al grupo $-\overset{\overset{\mathbf{O}}{\|}}{\mathbf{C}}-\mathbf{O}-$.

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser escogidos por un experto en el campo para proporcionar restos y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma libre (sin ionización) o pueden formar sales, las cuales también están dentro del alcance de esta invención. A menos que se indique algo diferente, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye una referencia a la forma libre y a sus sales. El término “sal/sales” representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, el término “sal/sales” pueden incluir zwitteriones (sales internas), por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula (I), contiene tanto un resto básico, tal como una amina o una piridina o un anillo de imidazol, como un resto ácido, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales de metal y amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o la actividad biológica de la sal. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en los pasos de aislamiento o purificación, que se pueden emplear durante la preparación y, por lo tanto, se contemplan dentro del alcance de la invención. Se pueden formar sales de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácido ejemplares incluyen acetatos (tal como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; bario, sales de cinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trialquilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilen-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, diciclohexilamina o aminas farmacéuticamente aceptables similares y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tal como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros. En una modalidad, las sales incluyen sales de monoclorhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin producir demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica mediante la preparación de sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como, clorhídrico,

bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse por métodos convencionales a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, **1990**, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin ser limitativo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. A modo de ejemplo, un sustituyente alquilo está previsto para cubrir grupos alquilo que tienen o bien hidrógeno, deuterio, y/o alguna combinación de los mismos. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

Se contemplan también solvatos y profármacos de los compuestos de la invención. El término “profármaco” designa un compuesto que, tras su administración a un sujeto, sufre una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para dar lugar a un compuesto de fórmula (I) y/o una sal y/o un solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de fórmula (I)) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la invención. Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al ser hidrolizados en el cuerpo para producir compuestos de fórmula (I) *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que en muchos casos la hidrólisis se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral se puede usar cuando el éster *per se* es activo, o en aquellos casos en los que se produce hidrólisis en la sangre. Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula (I) incluyen alquilbencilo C_{1-6}, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcoxicarboniloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, por ejemplo, metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien

conocidos utilizados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Estos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Diversas formas de profármacos son bien conocidas en la técnica. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, Vol. 112, pp. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

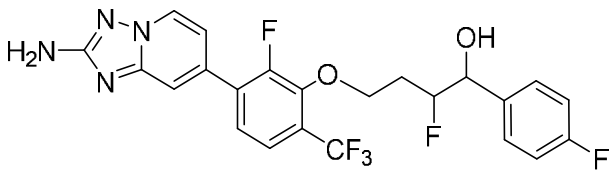
b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); y

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 8, pp. 1-38 (1992), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento como referencia.

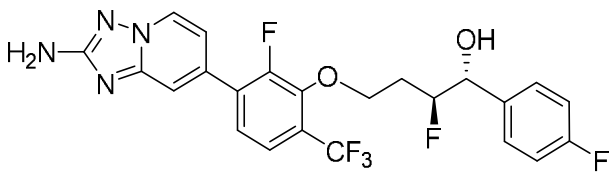
Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir en su forma tautomérica, en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan en consecuencia. Se debe entender que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

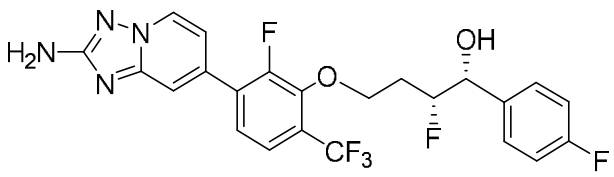
Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más núcleos asimétricos. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas racémicas se pueden resolver mediante métodos físicos, como, por ejemplo, la cristalización fraccionada, la separación o cristalización de derivados diastereoméricos o la separación mediante cromatografía en columna quiral. Están contempladas todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas de isómeros geométricos de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica concretas. Todos los isómeros geométricos, tautómeros, atropisómeros, hidratos, solvatos, polimorfos y formas marcadas isotópicamente de los compuestos mencionados en el presente documento, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

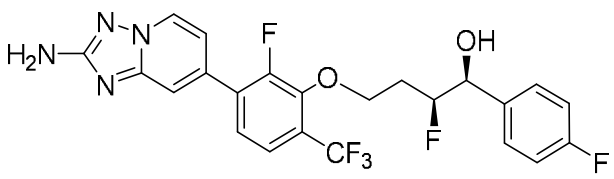
Para algunos ejemplos de la presente invención, no se ha identificado específicamente la estereoquímica absoluta de los enantiómeros y/o diastereómeros. Sin embargo, las mezclas racémicas y todos los enantiómeros y diastereómeros están incluidos en la presente invención. Incluso cuando se han aislado los enantiómeros y/o diastereómeros específicos, pero no se determinó ni dibujó específicamente la estereoquímica absoluta, un experto en la técnica puede identificar y dibujar fácilmente las estructuras de los estereoisómeros o diastereómeros individuales. Por ejemplo, los Ejemplos 110, 111, 112 y 113 están representados por la estructura:

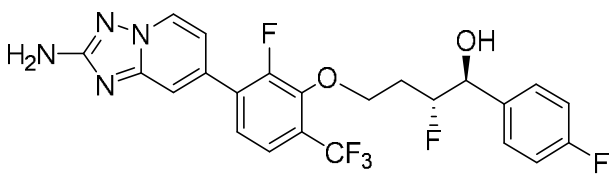


Los 4 diastereómeros son:









,

que un experto en la técnica es capaz de identificar, aunque no se describa específicamente la estructura de cada uno de los ejemplos.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y a la preparación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incorporar compuestos estables.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan la actividad cinasa, incluyendo la modulación de RIPK1. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la actividad cinasa, en particular con la inhibición selectiva de la actividad de RIPK1. En otra modalidad, los compuestos de fórmula (I) tienen una selectividad ventajosa para la actividad de RIPK1, preferiblemente desde al menos 10 veces, o alternativamente 20 veces, hasta más de 1.000 veces más selectiva que otras cinasas.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir o retrasar la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) conseguir una reducción completa o parcial de los síntomas de la patología y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de RIPK1, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con RIPK1, incluyendo, entre otras, enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, la enfermedad inflamatoria intestinal, el asma, la enfermedad de injerto contra huésped, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Graves, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la psoriasis; trastornos óseos destructivos tales como la enfermedad de resorción ósea, la osteoartritis, la osteoporosis, el trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica; trastornos

angiogénicos tales como trastornos angiogénicos incluyendo tumores sólidos, la neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como la sepsis, el choque séptico y la shigelosis; enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, las isquemias cerebrales o las enfermedades neurodegenerativas causadas por lesiones traumáticas, la esclerosis múltiple (EM), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la lesión de la médula espinal y la lesión cerebral traumática (LCT), el desprendimiento de retina, la isquemia, la enfermedad de Gaucher y la vasculitis asociada a ANCA (VAA) y otras enfermedades inflamatorias como la necrosis de macrófagos en el desarrollo de la aterosclerosis, la inflamación inducida por virus, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la lesión hepática inducida por etanol, enfermedades oncológicas y virales como el melanoma metastásico, el sarcoma de Kaposi, el mieloma múltiple y la infección por VIH y la retinitis por CMV, el SIDA; afecciones fibróticas como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); y afecciones cardíacas como la isquemia-reperfusión, respectivamente.

Más particularmente, las condiciones o enfermedades específicas que pueden ser tratadas con los compuestos de la invención incluyen, entre otras, la pancreatitis (aguda o crónica), el asma, las alergias, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la glomerulonefritis, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la tiroiditis crónica, la enfermedad de Graves, la gastritis autoinmune, la diabetes, la anemia hemolítica autoinmune, la neutropenia autoinmune, la trombocitopenia, la dermatitis atópica, la hepatitis crónica activa, la miastenia gravis, ELA, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, la enfermedad de injerto contra huésped, la reacción inflamatoria inducida por endotoxina, la tuberculosis, la aterosclerosis, la degeneración muscular, la caquexia, la artritis psoriásica, el síndrome de Reiter, la gota, la artritis traumática, la artritis rubéola, la sinovitis aguda, la enfermedad de células pancreáticas β, enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; la espondilitis reumatoide, la artritis gotosa y otras afecciones artríticas, la malaria cerebral, la enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, la silicosis, la sarcoidosis pulmonar, la enfermedad de resorción ósea, rechazos de aloinjertos, la fiebre y mialgias debido a infección, la caquexia secundaria a infección, la formación de mieloides, la formación de tejido cicatricial, la colitis ulcerosa, la piresis, la influenza, la osteoporosis, la osteoartritis, la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielógena crónica, el melanoma metastásico, el sarcoma de Kaposi, el mieloma múltiple, la sepsis, el choque séptico y la shigelosis; la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, las isquemias cerebrales o las enfermedades neurodegenerativas causadas por lesiones traumáticas; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, la neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades virales, incluyendo la infección de hepatitis aguda (incluyendo la hepatitis A, la hepatitis B y la hepatitis C), la infección por VIH y la retinitis por CMV, SIDA, ARC o malignidad y herpes; el accidente cerebrovascular, la isquemia miocárdica, la isquemia en ataques cardíacos con accidente cerebrovascular, la hipoxia orgánica, la hiperplasia vascular, la lesión por reperfusión cardíaca y renal, la trombosis, la hipertrofia cardíaca, la agregación plaquetaria inducida por trombina, la

endotoxemia y/o el síndrome de shock tóxico, las afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sindasa-2 y el pénfigo vulgar. En otro aspecto, los métodos de tratamiento son aquellos en los que la afección se selecciona entre la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, el rechazo de aloinjerto, la artritis reumatoide, la psoriasis, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, el pénfigo vulgar, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la reperfusión isquémica. En un aspecto adicional, los métodos de tratamiento son aquellos en los que la afección se selecciona entre la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica y el Alzheimer.

Los métodos de tratamiento alternativamente preferidos son aquellos en los que la condición se selecciona entre la lesión por isquemia-reperfusión, incluyendo la lesión por isquemia/reperfusión cerebral provocada por un accidente cerebrovascular y la lesión por isquemia/reperfusión cardíaca provocada por un infarto de miocardio.

Cuando en el presente documento se utilizan los términos “condición asociada a RIPK1” o “enfermedad o trastorno asociado a RIPK1”, cada uno pretende abarcar todas las condiciones identificadas anteriormente como si se repitieran extensamente, así como cualquier otra condición que se vea afectada por la actividad cinasa RIPK1.

La presente invención proporciona así métodos para tratar dichas afecciones, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. “Cantidad terapéuticamente eficaz” pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir RIPK1.

Los métodos para tratar afecciones asociadas a la cinasa RIPK1 pueden comprender la administración de compuestos de Fórmula (I) solos o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles para tratar dichas afecciones. Así, “cantidad terapéuticamente eficaz” también pretende incluir una cantidad de la combinación de los compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir RIPK1 y/o tratar enfermedades asociadas a RIPK1.

Dichos otros agentes terapéuticos ejemplares incluyen corticosteroides, rolipram, calfostina, fármacos antinflamatorios supresores de citocinas (AISC), Interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxipergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; anticuerpos antiinflamatorios tal como vedolizumab y ustekinumab, inhibidores de cinasa antiinflamatorios tal como inhibidores de TYK2, agentes antivíricos tal como abacavir; agentes antiproliferativos tal como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos tal como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-α tal como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos, y agonistas de FGF21.

Las estrategias de combinación incluyen terapias diseñadas para tratar la acumulación y/o los efectos posteriores de la beta amiloide y/o tau, incluyendo, entre otros, anticuerpos que se unen a estas especies tóxicas, degradación dirigida por ligando u otros degradadores como los agentes CELMoD. Además de las combinaciones terapéuticas basadas en moléculas

pequeñas y/o anticuerpos, otras opciones incluyen enfoques de ARNpi y/o ASO, así como el uso de tecnologías de administración diseñadas para aumentar la exposición central a agentes terapéuticos administrados periféricamente, además de la administración ICV o intratecal.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Referencia de escritorio de médicos (PDR) o según lo determine un experto en la técnica. En los métodos de la presente invención, dichos otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas a la cinasa RIPK1, incluyendo afecciones mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFNγ y TNF-α-, tal como se ha descrito anteriormente.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe anteriormente y pueden prepararse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, saborizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los portadores farmacéuticamente aceptables se preparan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, entre otros, el tipo y naturaleza del agente activo que se prepara; el sujeto al que se le va a administrar la composición que contiene el agente; la vía prevista de administración de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una variedad de formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos portadores pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversas razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., conocidos ampliamente por los expertos en la técnica. Las descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables adecuados y los factores que intervienen en su selección se encuentran en una variedad de fuentes fácilmente disponibles, como, por ejemplo, *Remington’s Pharmaceutical Sciences*, 17a ed., **1985**, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, lo que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o de la cantidad de fármaco a administrar. La administración tópica se prefiere en general para enfermedades relacionadas con la piel, y el tratamiento sistémico se prefiere para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otras vías de administración. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía oral, tal como en forma de

comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones inyectables estériles o no ac.); por vía nasal tal como mediante pulverizador de inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o ungüento; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o por vía liposómica. Se pueden administrar formulaciones unitarias que contengan portadores o diluyentes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se pueden lograr con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, agentes de liberación prolongada, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos inventivos también pueden administrarse por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, con comprimidos moldeados, comprimidos o liofilizados. Las composiciones ejemplares pueden incluir diluyentes de rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También pueden incluirse en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión de la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, ANTREZ®); y agentes para controlar la liberación como el copolímero poliacrílico (por ejemplo, CARBOPOL 934®). También se pueden agregar lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones ejemplares para administración por aerosol nasal o inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la absorción y/o biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes parenteralmente aceptables y no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio u otros agentes dispersantes,

humectantes y de suspensión adecuados, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo el ácido oleico.

Las composiciones ejemplares para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se licúan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por un experto en la técnica, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1 a 1000 mg/kg; 1 a 50 mg/kg; 5 a 250 mg/kg; 250 a 1000 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que pueden administrarse en una dosis única o en forma de dosis individuales divididas, como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular pueden variar y dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de medicamentos y la gravedad de la condición particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferiblemente especies de mamíferos como los humanos, y animales domésticos como perros, gatos, caballos y similares. Por lo tanto, cuando se utiliza el término “paciente” en el presente documento, se pretende que este término incluya a todos los sujetos, preferiblemente especies de mamíferos, que se ven afectados por la mediación de los niveles de la enzima RIPK1.

Ensayos biológicos

La necroptosis es una vía regulada de muerte celular que se induce tanto por factores inflamatorios (TNFalfa) como por desencadenantes virales tales como los agonistas de TLR. El proceso de inducción de necroptosis ocurre después de la activación y fosforilación de RIPK1 para formar un complejo con RIPK3 (denominado necrosoma). La proteína similar al dominio de la cinasa de linaje mixto (MLKL) se recluta en RIPK3 y es un objetivo aguas abajo de la cinasa RIPK3, lo que conduce a la fosforilación de MLKL en Thr357 y Ser358. La MLKL fosforilada (pMLKL) conduce a la oligomerización de MLKL, su translocación a la membrana plasmática y la posterior formación de poros, lo que genera defectos de integridad de la membrana ((Moriwaki, K., and F. K. Chan. 2013. RIP3: A molecular switch for necrosis and inflammation. Genes Dev. 27: 1640-1649). Por lo tanto, comprender la potencia de los compuestos RIPK1 con base en la unión directa de RIPK1 así como una lectura funcional de la actividad de necroptosis (pMLKL) es importante para evaluar la actividad y potencia del inhibidor de RIPK1.

Ensayo de alto contenido de fosforilación de MLKL

Se mantuvieron células de adenocarcinoma colorrectal humano HT29-L23 en medio RPMI 1640 que contenía FBS inactivado por calor al 10 %, penicilina-estreptomicina al 1 % y 10 mM de HEPES. Las células se sembraron a 2.000 células/pocillo en microplacas tratadas

con cultivo tisular de 384 pocillos (Greiner # 781090-3B) y se incubaron a 37 °C (CO_2 al 5 %/O_2 al 95 %) durante 2 d. En el día del ensayo, las células se trataron con compuestos de prueba a concentraciones finales de 6,25 a 0,106 µM durante 30 min a 37 °C (CO_2 al 5 %/O_2 al 95 %). Se indujo necroptosis usando una mezcla de TNFα humano (35 ng/ ml) (Peprotech # 300-01A), mimético de SMAC (de US 2015/0322111 A1) (700 nM) y Z-VAD (140 nM) (BD pharmingen # 51-6936). Tras 6 h de incubación a 37 °C (CO_2 al 5 %/O_2 al 95 %), se fijaron las células con formaldehído al 4 % (ACROS 11969-0010) durante 15 min a temperatura ambiente, entonces se permeabilizaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Triton-X-100 al 0,2 % durante 10 min. La fosforilación de MLKL se detectó usando anticuerpo anti-MLKL (fosfo S358) (Abcam # ab187091) (dilución 1:1000 en tampón de bloqueo [PBS suplementado con BSA al 0,1 %]) con incubación ON a 4 °C. Después de lavar tres veces en PBS, se añadieron durante 1 h a temperatura ambiente anticuerpo de cabra anti-conejo Alexa-488 (dilución 1:1000) (Life Technologies, A11008) y Hoechst 33342 (Life Technologies, H3570) (dilución 1:2000) en tampón de bloqueo. Luego de otros tres ciclos de lavados en PBS, se sellaron las microplacas y se adquirieron imágenes celulares en el en aparato de obtención de imágenes de alto contenido Cellomics ArrayScan VTI equipado con una cámara X1. Se tomaron imágenes fluorescentes usando un objetivo de 10x y los conjuntos de filtros 386-23 BGRFRN_BGRFRN y 485-20 BGRFRN_BGRFRN, para núcleos y fosforilación de MLKL, respectivamente. Los conjuntos de imágenes se analizaron usando el software Compartmental Analysis Bioapplication (Cellomics). El nivel de fosforilación de MLKL se cuantificó como la relación MEAN_CircRingAvgIntenRatio. La respuesta inhibidora máxima se definió mediante la actividad inducida por Nec1s (CAS #: 852391-15-2, 6,25 µM). El valor de IC50 se definió como la concentración de compuesto que produce el 50 % de la inhibición máxima. Los datos se ajustaron usando la ecuación logística de 4 parámetros para calcular los valores de IC_{50} e Y_{max}.

La siguiente tabla muestra la actividad obtenida en el ensayo identificado anteriormente para los compuestos indicados.

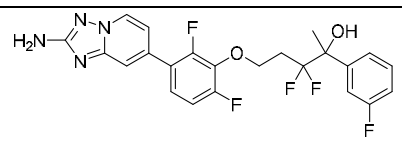
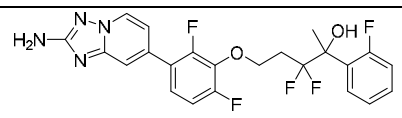
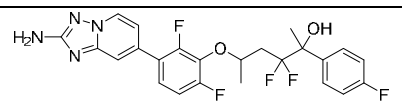
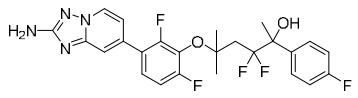
" - indica igual que el anterior

Ejemplo	Nombre	LE pMLKL HC IC50 (uM)	
1	7-(3-(4-((4-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluorobutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina	0,14	Aquiral
2	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,004	Enantiómero 1
3	"	0,0001	Enantiómero 2
4	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,0005	Enantiómero 1
5	"	0,15	Enantiómero 2
6	1-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-6-metilheptan-4-ol	0,08	Enantiómero 1
7	"	0,16	Enantiómero 2
8	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,009	Enantiómero 1
9	“	0,0001	Enantiómero 2

10	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,5-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,001	Enantiómero 1
11	"	0,0002	Enantiómero 2
12	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-5,5-d2-2-ol	0,001	Enantiómero 1
13	"	0,0001	Enantiómero 2
14	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-5,5-d2-2-ol	0,03	Enantiómero 1
15	"	0,0003	Enantiómero 2
16	7-(3-((4-amino-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina	0,02	Enantiómero 1
17	"	0,06	Enantiómero 2
18	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,08	Enantiómero 1
19	"	0,0004	Enantiómero 2
20	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluoro-4-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,11	Enantiómero 1
21	"	0,0011	Enantiómero 2
22	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-4-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,0009	Racémico
23	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-(difluorometil)fenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	6,0	Enantiómero 1
24	"	6,0	Enantiómero 2
25	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,0015	Enantiómero 1
26	"	0,0003	Enantiómero 2
27	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)pentan-2-ol	hWB 64nM	Enantiómero 1
28	"	hWB 82nM	Enantiómero 2
29	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4,6-trifluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	hWB 4nM	Enantiómero único
30	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,5,6-trifluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	hWB 8 nM	Enantiómero único
31	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)pentan-2-ol	0,002	Enantiómero 1
32	"	0,03	Enantiómero 2
33	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(5-fluoropiridin-2-il)butan-1-ol	0,085	Enantiómero 1
34	"	0,008	Enantiómero 2
35	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(piridin-3-il)pentan-2-ol	0,35	Enantiómero 1
36	"	0,005	Enantiómero 2
37	5-(3-(2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol	0,11	Enantiómero 1
38	"	0,0003	Enantiómero 2
39	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol	0,13	Enantiómero 1
40	"	0,0006	Enantiómero 2
41	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol	0,0004	Enantiómero 1
42	"	0,017	Enantiómero 2
43	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-(4-clorofenil)-3,3-difluoropentan-2-ol	0,33	Enantiómero 1
44	"	0,0006	Enantiómero 2

45	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-(4-clorofenil)-3,3-difluoropentan-2-ol	0,08	Enantiómero 1
46	"	0,0004	Enantiómero 2
47	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2-(4-clorofenil)-3,3-difluoropentan-2-ol	0,023	Enantiómero 1
48	"	0,0001	Enantiómero 2
49	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,034	Enantiómero 1
50	"	0,0004	Enantiómero 2
51	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,15	Enantiómero 1
52	"	0,0005	Enantiómero 2
53	4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol	0,0015	Enantiómero 1
54	"	0,032	Enantiómero 2
55	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol	0,0003	Enantiómero 1
56	"	0,004	Enantiómero 2
57	5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,13	Enantiómero 1
58	"	0,0050	Enantiómero 2
59	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol	0,002	Enantiómero 1
60	"	0,005	Enantiómero 2
61	7-(3-(4-amino-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina	0,0006	Enantiómero 1
62	"	0,006	Enantiómero 2
63	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,008	Enantiómero 1
64	"	0,0001	Enantiómero 2
65	7-(3-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenoxi)propoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina	0,14	Aquiral
66	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol	0,0003	racémico
67	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)-2-fluorophenoxy)-3,3-difluoro-2-phenylpentan-2-ol	0,004	Enantiómero 1
68	"	0,0001	Enantiómero 2
69	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-fenilbutan-1-ol	0,003	racémico
70	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-1-(4-clorofenil)-2,2-difluorobutan-1-ol	0,001	racémico
71	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol	0,0006	Enantiómero 1
72	"	0,001	Enantiómero 2
73	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,0005	racémico
74	7-(3-(3,3-difluoro-4-fenilbutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina	0,005	Aquiral
75	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,20	Enantiómero 1
76	"	0,002	Enantiómero 2
77	5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,43	Enantiómero 1
78	"	0,013	Enantiómero 2

79	5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,16	Enantiómero 1
80	"	0,0068	Enantiómero 2
81	5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-cloropirazin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,0002	Racémico
82	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol	0,026	Isómero 1
83	"	0,026	Isómero 2
84	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol	0,0032	Isómero 1
85	"	0,0009	Isómero 2
86	"	0,017	Isómero 3
87	"	0,0004	Isómero 4
88	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,013	Isómero 1
89	"	0,015	Isómero 2
90	"	0,003	Isómero 3
91	"	0,0003	Isómero 4
92	5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	1,39	Isómero 1
93	"	0,14	Isómero 2
94	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,097	Isómero 1
95	"	0,004	Isómero 2
96	"	0,002	Isómero 3
97	"	0,029	Isómero 4
98	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol	0,002	Isómero 1
99	"	0,015	Isómero 2
100	"	0,006	Isómero 3
101	"	0,03	Isómero 4
102	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol	0,003	Isómero 1
103	"	0,0015	Isómero 2
104	"	0,0028	Isómero 3
105	"	0,012	Isómero 4
106	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol	0,0030	Isómero 1
107	"	0,0012	Isómero 2
108	"	0,0024	Isómero 3
109	"	0,0001	Isómero 4
110	4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol	0,36	Isómero 1
111	"	0,029	Isómero 2
112	"	0,73	Isómero 3
113	"	0,22	Isómero 4
114	5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol	0,0001	Isómero 1
115	"	0,0026	Isómero 2
116	4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol	0,055	Isómero 1
117	"	0,58	Isómero 2
118	"	1,04	Isómero 3
119	"	0,58	Isómero 4
120	7-(2-fluoro-4-metil-3-(3,4,4-trifluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina	0,0096	Enantiómero 1
121	"	0,089	Enantiómero 2

122	 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(3-fluorofenil)pentan-2-ol	0,13	Enantiómero 1
123		0,0009	Enantiómero 2
124	 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(2-fluorofenil)pentan-2-ol	0,16	Enantiómero 1
125		0,0006	Enantiómero 2
126	 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)hexan-2-ol	0,37	Isómero 1
127		0,0011	Isómero 2
128		0,17	Isómero 3
129		0,070	Isómero 4
130	 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)-5-metilhexan-2-ol	4,2	Enantiómero 1
131		0,0034	Enantiómero 2

Ensayos de transportadores

Los compuestos se evaluaron como sustratos de la glicoproteína P MDR1 (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama de ratón (mBcrp) a 0,1uM, durante 2 horas, en ensayos de transporte bidireccional usando líneas celulares MDCK recombinantes, tal y como se describió previamente (Feng et al. *Drug Metabolism and Disposition* 2008, Vol. 36:268-275). Las células MDCK-MDR1 y MDCK-mBcrp se adquirieron de los Institutos Nacionales de Salud (Bethesda, MD) y del Instituto del Cáncer de los Países Bajos, respectivamente, y se utilizaron bajo acuerdo de licencia. Los datos se expresan como índices de eflujo, donde el transporte a través de la monocapa celular en dirección basolateral a apical se divide por el transporte en dirección apical a basolateral. Coeficientes de eflujo >2 indican que el compuesto de prueba es un sustrato del transportador evaluado.

Los siguientes compuestos se evaluaron en el ensayo anterior y obtuvieron los siguientes resultados:

Ejemplo	PGP	BCRP
2	1,8	6,2
3	1,2	3,4
4	1,5	1,7
13	1,8	3,9
15	1,4	2,9
27	1,1	1,6
29	1,6	2,5
30	2,5	3,0
31	5,3	1,4
34	2,4	7,0

38	2,1	5,1
40	1,7	4,8
49	1,5	4,0
50	1,6	2,4
52	1,5	1,7
80	5,9	5,6

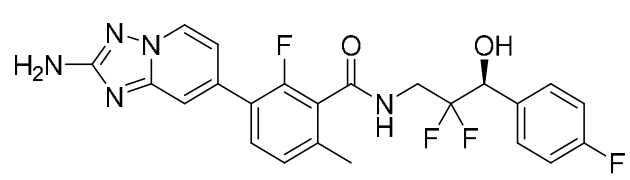
Determinación de las concentraciones cerebrales reales

Se pueden congelar alícuotas de homogeneizado cerebral a -80 °C en tubos de polipropileno. La concentración total del Compuesto A en el tejido cerebral se puede medir mediante análisis de espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (LC/MS). Las muestras para el análisis LC/MS se pueden preparar utilizando un procedimiento de precipitación de proteínas que se describe a continuación.

Acetonitrilo (100 µl), que contiene un estándar interno [1 mM], junto con la muestra (30 µl), se puede agregar a una placa de filtro de 96 pocillos (Multiscreen Solvinert 0,45 mm PTFE hidrófilo de baja unión, Millipore) montada en la parte superior de la placa del muestreador automático final (placa de recolección de 96 pocillos de 1 ml, Waters) que incluye un inserto (Ultraplate Ultra Amp de 96 pocillos de 0,2 ml, Sorenson Bioscience). El conjunto se puede mezclar en un vórtice durante 5 minutos a temperatura ambiente, centrifugar a 3700 rpm a 4 °C durante 10 minutos y luego tapar. El sobrenadante (3 µl) se puede inyectar en un sistema LC de ultra rendimiento (Waters Acquity iClass) interconectado con un espectrómetro de masas en tándem Quadrapole MS/MS (Thermo Scientific TSQ Quantiva). El analito se puede separar en una columna C18 (Waters Acquity HSS T3, 2,1 x 50 mm, 1,8 µm) a 40 °C, con una velocidad de gradiente de 0,7 ml/min, compuesta por dos soluciones tampón (A: agua, 5 mM de formato de amonio, ácido fórmico al 0,1 %; B: acetonitrilo, ácido fórmico al 0,1 %). La detección es posible mediante el uso de monitoreo de reacciones múltiples (MRM) en el modo de ionización por electrospray positivo, que representa la especie precursora $(M+H)^+$.

Los ensayos descritos anteriormente se pueden utilizar para ilustrar que los compuestos de la presente invención penetran en el cerebro y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tal como se describió anteriormente.

En comparación, el Ejemplo 30 del documento WO2022/086828 se evaluó en los ensayos anteriores con los siguientes resultados.



Ejemplo 30

	PGP	**BCRP**
Ejemplo 30	35	43

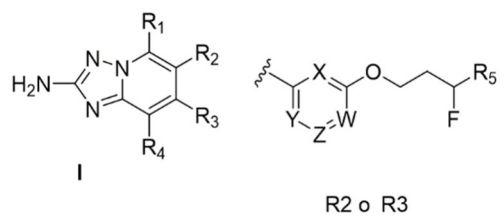
Lista de abreviaturas

AcOH o HOAc ácido acético

BISPIN	bis(pinacolato)diborón
Bn	bencilo
Boc	*terc*-butiloxicarbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
Bu	butilo
CBz	carbobenciloxi
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA/DIPEA/Base de Hünig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC/EDCI	*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
Et	etilo
Et_2O	éter dietílico
Et_3N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N*,N′,N′-tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
i-Bu	isobutilo
i-Pr	isopropilo
i-PrOH o IPA	isopropanol
KOAc	acetato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
LG	grupo de salida
Me	metilo
MeCN o ACN	acetonitrilo
MeI	yodometano
MeOH	metanol
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
NBS	*N*-bromosuccinimida
n-BuLi	n-butillitio
NCS	*N*-clorosuccinimida
NH_4OAc	acetato de amonio
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1´-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio(II)

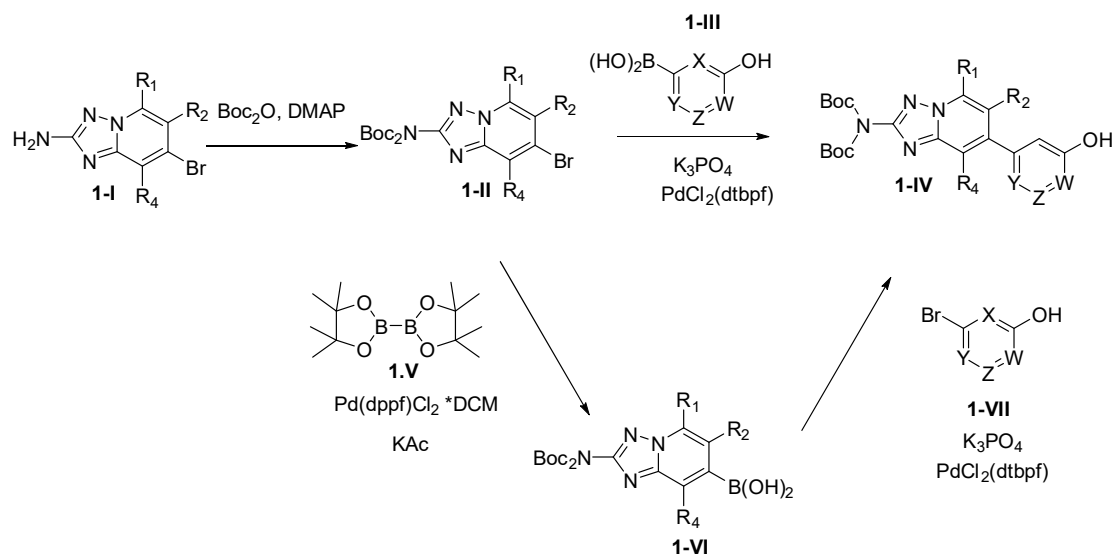
Pd/C	paladio sobre carbono
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$PdCl_2$(dtbpf)	[1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
PG	grupo protector
Ph	fenilo
Ph3P	trifenilfosfina
Pr	propilo
PTFE	politetrafluoroetileno o teflón
SiO_2	óxido de sílice o gel de sílice
TBAI	yoduro de tetra-*n*-butilamonio
t-Bu	*terc*-butilo
TES-OTf	trifluorometanosulfonato de trietilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Métodos de preparación



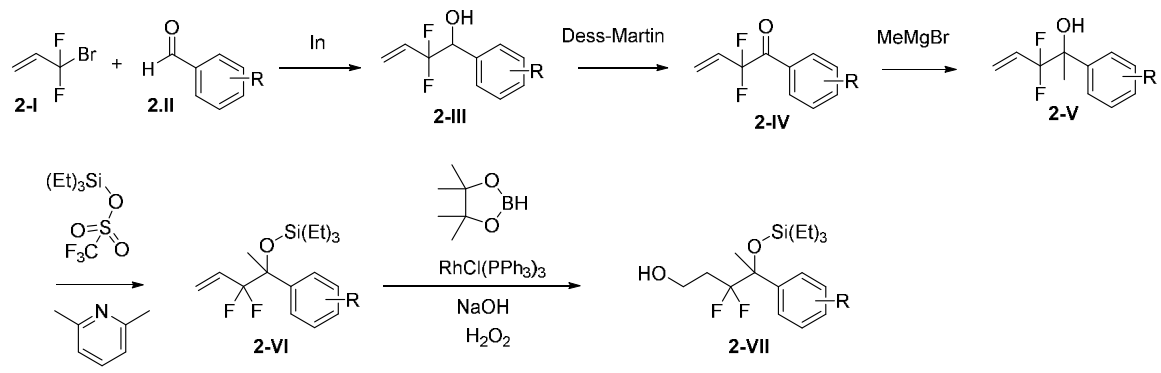
Compuestos de Fórmula (I), y productos intermedios usados en la preparación de compuestos de Fórmula (I), se pueden preparar usando procedimientos mostrados en los ejemplos siguientes y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usados en estos ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitativos, sino demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de fórmula (I).

Esquema 1:



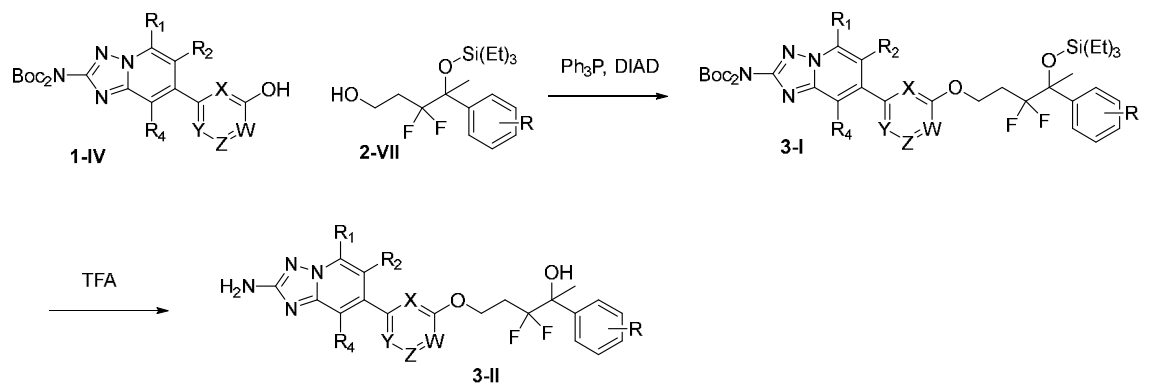
El Esquema 1 ilustra 2 formas diferentes de llegar a los intermedios 1-IV. Tras la Boc-protección de la triazolo-piridin-2-amina bromo-sustituida **1-I** el compuesto **1-II** se puede hacer reaccionar con un boronato de fenol apropiadamente sustituido **1-III** o convertido en el ácido borónico **1-VI** y luego acoplado con un fenol bromo sustituido **1-VII** en condiciones Suzuki estándar para obtener los intermedios **1-IV**.

Esquema 2:



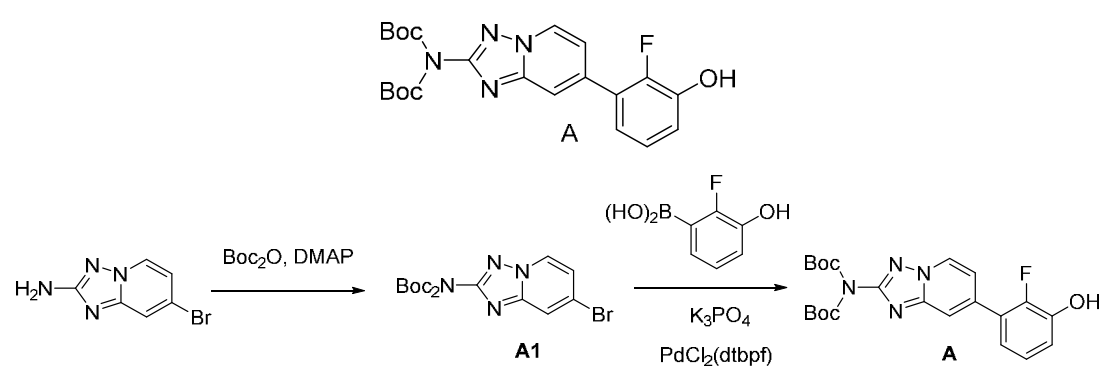
El esquema 2 muestra la ruta hacia el precursor alcohólico de la derecha **2-VII**. A partir de 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno **2-I** y aldehído apropiadamente sustituido **2-II** se obtuvo el alcohol secundario **2.III**, el cual se oxidó a la cetona **2-IV** y después reaccionó con metil Grignard para formar el alcohol terciario **2-V**. Tras la protección con sililo del alcohol, la hidroboración dio lugar a los intermedios **2-VII**.

Esquema 3:



Los intermedios **1-IV** y **2-VII** se acoplaron bajo las condiciones Mitsunobu. Una desprotección con TFA produjo los productos finales **3-II**.

Intermedio A: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo

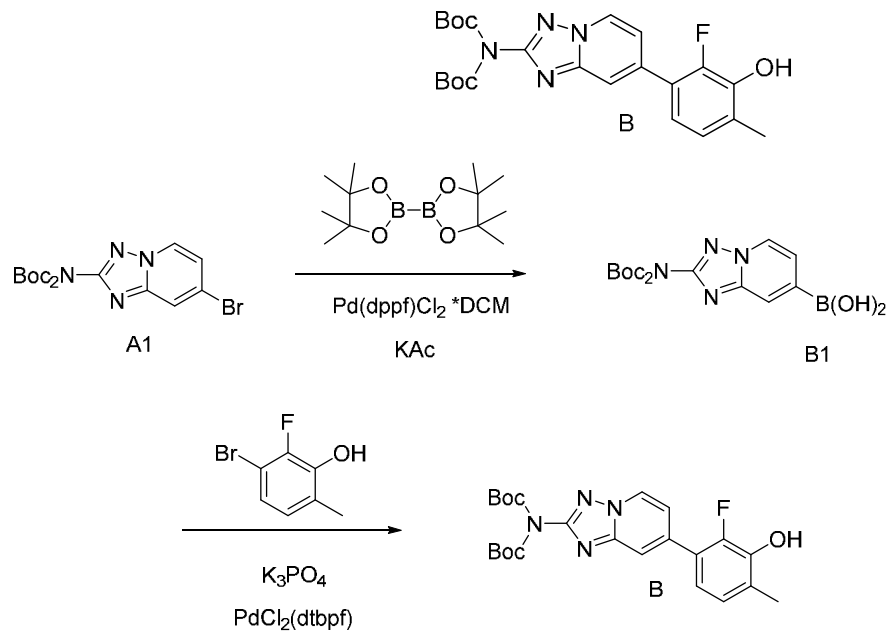


A1: (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo)*terc*-carbamato de butoxicarbonilo de *terc*-butilo:

Una mezcla de 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (4,26 g, 20 mmol), anhídrido BOC (11,61 ml, 50,0 mmol) y DMAP (0,733 g, 6,00 mmol) en ACN (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g, hexanos-EtOAc al 100 %) para obtener el producto (7-

bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo)*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo A1 (7,8 g, 18,87 mmol, rendimiento del 94 %).
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,42 (dd, J = 7,3, 0,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,2 (2,1 Hz, 1H), 1,49 (s, 18H).
MS ESI m/z 415,1 $(M+H)^+$.
A: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:
A una solución de (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo)*terc*-butoxicarbonilo carbamato de *terc*-butilo **A1** (5,0 g, 12,10 mmol), ácido (2-fluoro-3-hidroxifenil)borónico (2,264 g, 14,52 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (0,394 g, 0,605 mmol) en dioxano (50 ml) se añadió fosfato tripotásico 2,0 M/agua (18,15 ml, 36,3 mmol). La mezcla se agitó a 85 ºC bajo N_2 durante 20 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc 2x. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g, hexanos-EtOAc al 100 %) para obtener (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-hidroxifenil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo **A** (4,6 g, 10,35 mmol, rendimiento del 86 %).
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,60 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,04 (td, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 4,2 (Hz, 1H), 1,50 (s, 18H).
MS ESI m/z 445,3 $(M+H)^+$.

Intermedio B: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-hidroxi-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



B1: Ácido (2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico:
Una mezcla de A1 (5,0 g, 12,10 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,61 g, 18,15 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,593 g, 0,726 mmol) y acetato de potasio (3,56 g, 36,3 mmol) en dioxano (60 ml) se agitó a 105 ºC durante 1 h. La LCMS indicó que el material de partida se consumió y el producto se formó como un único pico principal. La mezcla de reacción se utilizó cruda en el siguiente paso.

MS ESI m/z 379,2 $(M+H)^+$.

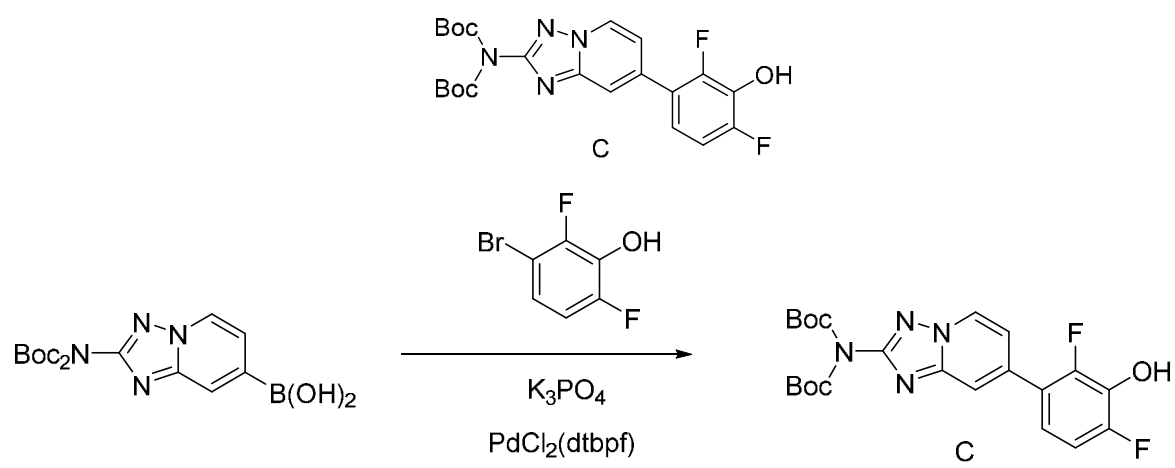
B: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-hidroxi-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:

A una mezcla de reacción cruda de B1 (2,214 g, 5,85 mmol) se añadió 3-bromo-2-fluoro-6-metilfenol (1,2 g, 5,85 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio al 98 % (0,191 g, 0,293 mmol) y fosfato tripotásico (8,78 ml, 17,56 mmol). La mezcla se agitó a 105 ºC durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAC 2x. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, hexanos-EtOAc al 100 %) para obtener (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-hidroxi-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo **B** (2,5 g, 5,45 mmol, rendimiento del 93 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,60 - 8,57 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 1H), 6,79 - 6,76 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,50 (s, 18H).

MS ESI m/z 459,3 $(M+H)^+$.

Intermedio C: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2,4-difluoro-3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo

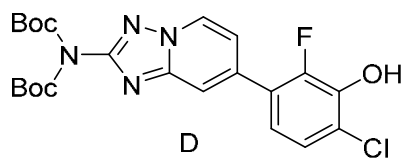


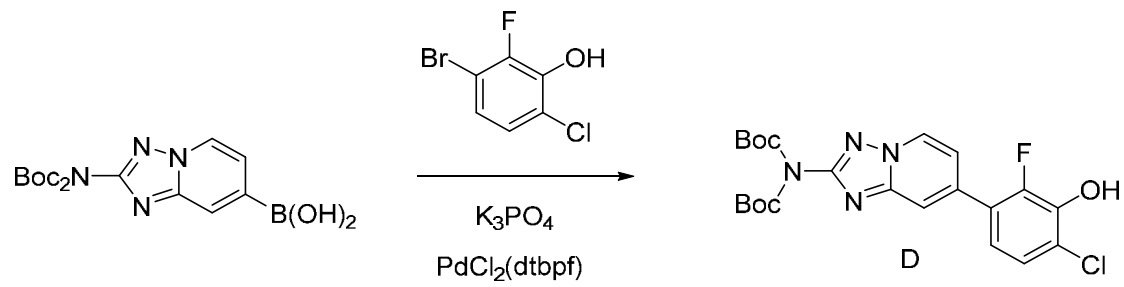
C: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2,4-difluoro-3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **B** usando Ácido (2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico **B1** y 3-bromo-2,6-difluorofenol.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,62 - 8,58 (m, 1H), 8,02 - 8,01 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 1H), 1,50 (d, J = 0,8 Hz, 18H).

MS ESI m/z 463,4 $(M+H)^+$.

Intermedio D: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



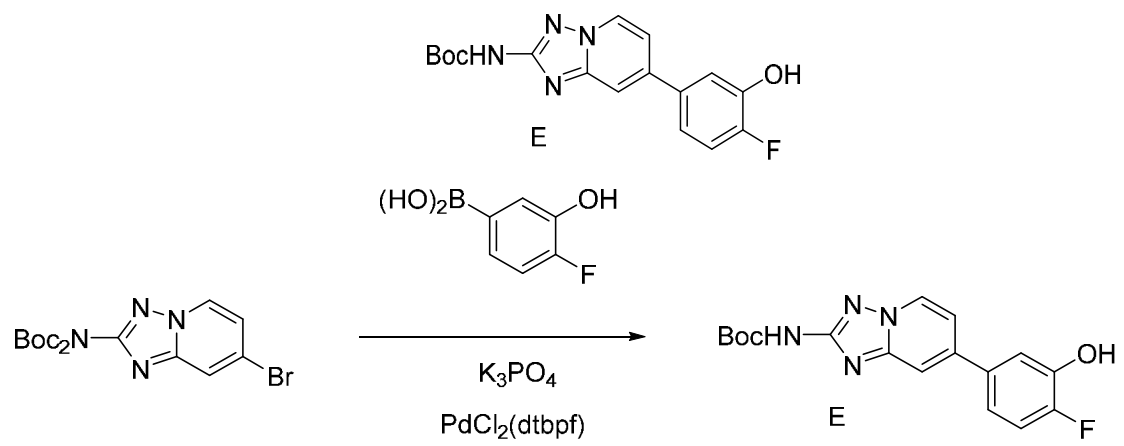


D: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **B** usando ácido (2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico **B1** y 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,61 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 8,5 (7,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 18H).

MS ESI m/z 479,2 $(M+H)^+$.

Intermedio E: (7-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo

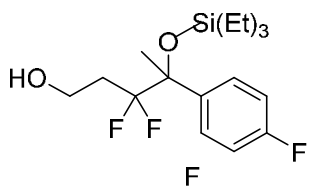


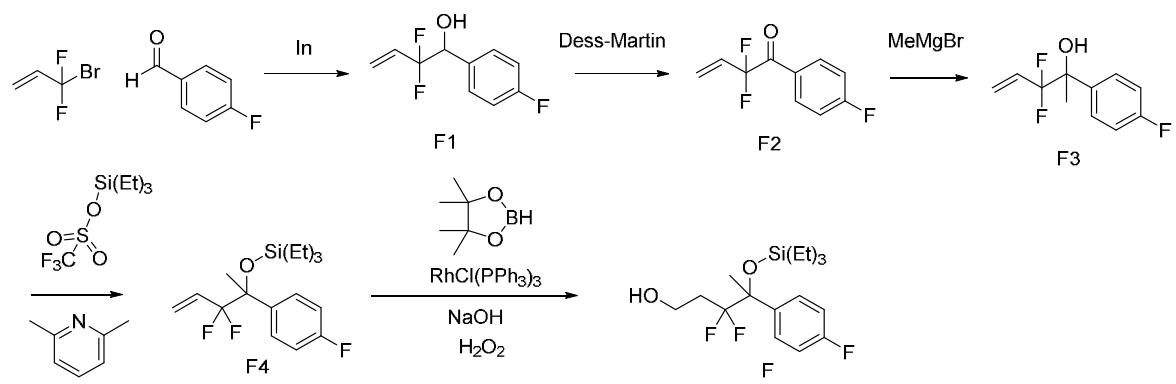
E: (7-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **A** usando (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo **A1** y ácido (4-fluoro-3-hidroxifenil)borónico.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,57 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 3H), 5,84 (s, 1H), 1,51 (s, 18H).

MS ESI m/z 445,4 $(M+H)^+$.

Intermedio F: 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol





F1: 2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol:

A una mezcla de 4-fluorobenzaldehído (3,29 g, 26,5 mmol) e indio (3,65 g, 31,8 mmol) en DMF (50 ml) se añadió 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno (4,99 g, 31,8 mmol) gota a gota en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió Et_2O, la fase orgánica se lavó con 2x 1N HCl y 2x agua, luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol suficientemente limpio (5,3 g, 26,2 mmol, rendimiento del 99 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 5,86 (ddt, J = 17,4, 12,6, 11,1 Hz, 1H), 5,63 - 5,58 (m, 1H), 5,50 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 2,53 (br s, 1H).

F2: 2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ona:

A una mezcla de 2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol (5,3 g, 26,2 mmol) en DCM (80 ml) se añadió lentamente periodinano de dess-martin (14,45 g, 34,1 mmol) en un baño de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La TLC indicó que el SM se consumió y se formó una nueva mancha menos polar. La mezcla se concentró al vacío a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc/hexanos y la mezcla se filtró a través de papel de fibra de vidrio. El filtrado se lavó con 2x $NaHCO_3$/agua y 2x agua, se secó sobre Na_2SO_4, luego se concentró hasta secarse para obtener 2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ona (4,8 g, 23,98 mmol, rendimiento del 91 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,18 - 8,13 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 6,23 (dq, J = 17,5, 11,2 Hz, 1H), 5,88 (dt, J = 17,4, 2,7 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 11,2 Hz, 1H).

F3: 3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-2-ol:

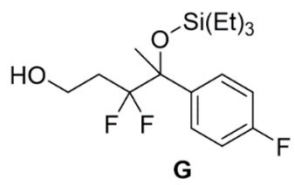
A una mezcla de 2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ona (4,8 g, 23,98 mmol) en THF (80 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio/Et_2O (11,19 ml, 33,6 mmol) lentamente a -20 ºC bajo N_2. Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC monitoreó la reacción hasta que se consumió el SM. La reacción se inactivó cuidadosamente con agua. Se añadió Et_2O, se lavó con HCl 1N y agua y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g, hexanos-EtOAc al 25 %) para obtener 3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-2-ol (4,0 g, 18,50 mmol, rendimiento del 77 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,52 (dd, J = 8,2, 5,9 Hz, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 5,84 (ddt, J = 17,4, 12,5, 11,4 Hz, 1H), 5,58 - 5,52 (m, 1H), 5,44 - 5,40 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 1,73 (t, J = 1,3 Hz, 3H).

F4: ((3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-2-il)oxi)trietilsilano:

A una solución de 3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-2-ol (4,0 g, 18,50 mmol) y 2,6-lutidina (3,02 ml, 25,9 mmol) en DCM (80 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de trietilsililo (5,87 g, 22,20 mmol) lentamente a -60 ºC bajo N_2. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La TLC indicó que aún quedaba algo de SM. Se añadieron otros 0,6 eq. de 2,6-lutidina y 0,5 eq. de TESOTf. La mezcla se agitó a 45ºC durante 3 h. La TLC monitoreó la reacción hasta que se consumió todo el SM. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió hexano y el sólido se filtró y se lavó con hexanos. El filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (220 g, hexanos) para obtener ((3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-2-il)oxi)trietilsilano (5,3 g, 16,04 mmol, rendimiento del 87 %).
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d δ 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,04 - 6,98 (m, 2H), 5,88 (ddt, J = 17,5, 12,5, 11,3 Hz, 1H), 5,45 - 5,39 (m, 1H), 5,36 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 1,78 (t, J = 1,3 Hz, 3H), 0,98 - 0,93 (m, 9H), 0,70 - 0,58 (m, 6H).
F: 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol:
A una solución de ((3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pent-4-en-2-il)oxi)trietilsilano (5,3 g, 16,04 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,463 g, 19,25 mmol) en THF (45 ml) se añadió cloruro de tris(trifenilfosfina) de rodio(I) (0,297 g, 0,321 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió NaOH/agua (21,38 ml, 64,2 mmol) en un baño de hielo. Luego se añadió peróxido de hidrógeno (6,55 ml, 64,2 mmol) gota a gota durante 20 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y se extrajo con 2 x Et_2O. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (160 g, hexanos-EtOAc al 30 %), para obtener 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol (2,26 g, 6,49 mmol, rendimiento del 40,4 %).
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 2,35 - 2,20 (m, 1H), 1,84 - 1,70 (m, 4H), 1,59 (br t, J = 6,1 Hz, 1H), 0,97 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 0,72 - 0,64 (m, 6H).

Intermedio G: 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol (primer isómero eluyente)

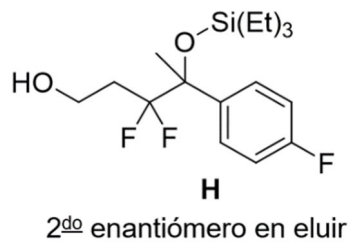


G
1er enantiómero en eluir

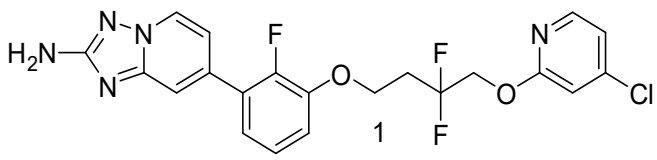
G y **H**: 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol El F (2 g, 5,74 mmol) racémico se separó quiralmente mediante cromatografía SFC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALCEL OZ, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; velocidad de flujo: 0,200 ml/min; temperatura de la columna: 45 °C. Fase móvil A (CO_2 al 96 %) Fase móvil B (IPA/Hexanos al 4 % con DEA al 0,1 %). La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Se obtuvo el primer enantiómero eluyente **G** 3,3-

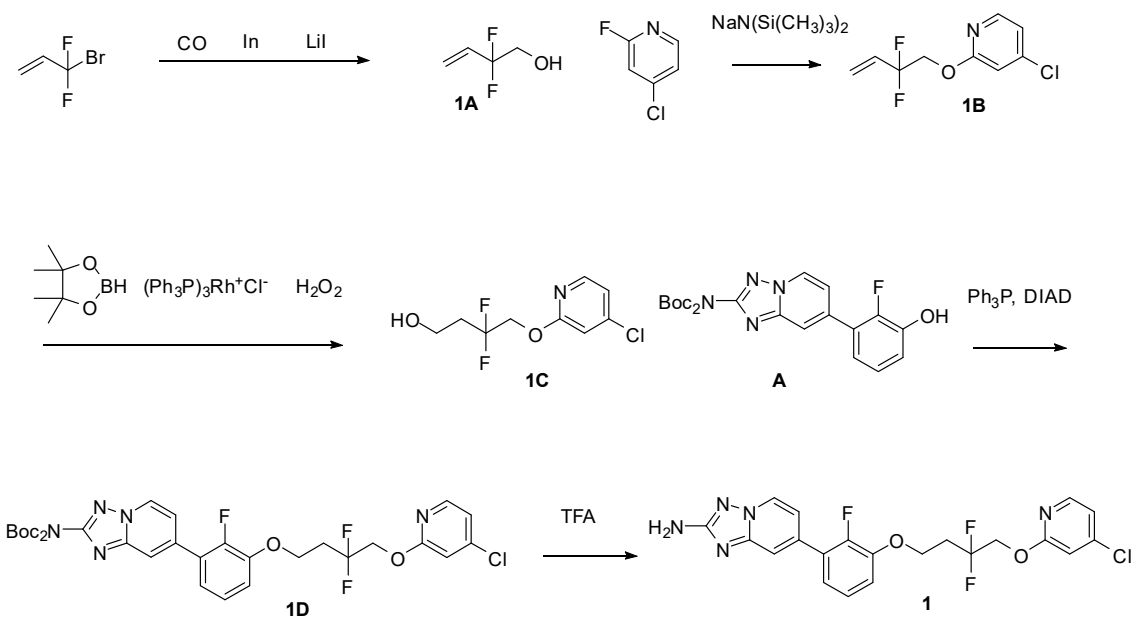
difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol (700 mg, 2,009 mmol, rendimiento del 35,0 %) y el segundo enantiómero eluyente **H** 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol (750 mg, 2,152 mmol, rendimiento del 37,5 %).

Intermedio H: 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol (segundo isómero eluyente)



Ejemplo 1: 7-(3-(4-((4-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluorobutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina





1A: 2,2-difluorobut-3-en-1-ol:

A una solución de 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno (1,24 g, 7,90 mmol) y paraformaldehído (2,372 g, 79 mmol) en DMF (20 ml) se añadió indio (1,361 g, 11,85 mmol) y yoduro de litio (0,085 g, 0,632 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 45 ºC durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró para obtener 850 mg del producto crudo, que se utilizó para el siguiente paso.

1B: 4-cloro-2-((2,2-difluorobut-3-en-1-il)oxi)piridina:

A una solución de 2,2-difluorobut-3-en-1-ol crudo (850 mg, 7,86 mmol) en DMF (20 ml) se añadió NaHMDS/THF (9,44 ml, 9,44 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min, se añadió 4-cloro-2-fluoropiridina (1552 mg, 11,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego a 75 ºC durante 30 min durante 1 h. Se añadió

EtOAc, se lavó con agua y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, hexanos-EtOAc al 20 %) para obtener 4-cloro-2-((2,2-difluorobut-3-en-1-il)oxi)piridina (710 mg, 3,23 mmol, rendimiento del 41,1 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d δ 8,07 - 8,05 (m, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 1H), 6,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,05 (dq, J = 17,4, 11,1 Hz, 1H), 5,80 (dt, J = 17,5, 2,5 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 12,3 Hz, 2H).

MS ESI m/z 220,0 $(M+H)^+$.

1C: 4-((4-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluorobutan-1-ol:

A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (466 mg, 3,64 mmol) en THF (3 ml) se añadió cloruro de tris(trifenilfosfina) de rodio(I) (84 mg, 0,091 mmol) bajo N_2 a temperatura ambiente. Después de 5 min de agitación, se añadió 4-cloro-2-((2,2-difluorobut-3-en-1-il)oxi)piridina (200 mg, 0,911 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego se añadieron gota a gota 2 ml de NaOH 1 N seguido de peróxido de hidrógeno al 30 % en peso (1,0 ml, 9,79 mmol) gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió EtOAc, se lavó con salmuera y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 50 %) para obtener 4-((4-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluorobutan-1-ol (150 mg, 0,631 mmol, rendimiento del 69,3 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,06 (dd, J = 5,7, 3,0 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J = 10,0, 5,5, 1,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 4,60 (dt, J = 15,0, 12,8 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 2H), 2,39 - 2,28 (m, 2H).

MS ESI m/z 238,0 $(M+H)^+$.

1D: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-(4-((4-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluorobutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:

A una solución de Ph_3P (88 mg, 0,337 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió DIAD (0,065 ml, 0,337 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, se añadió 4-((4-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluorobutan-1-ol (32 mg, 0,135 mmol) seguido de **A** (150 mg, 0,337 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 40 %) para obtener (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-(4-((4-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluorobutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo **1D** (30 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 33,5 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,58 - 8,56 (m, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,94 - 6,92 (m, 1H), 6,83 - 6,81 (m, 1H), 4,69 - 4,62 (m, 2H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 2H), 1,49 (s, 18H).

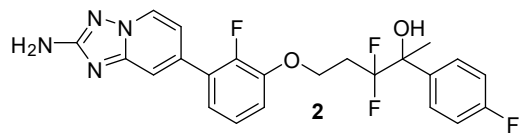
MS ESI m/z 664,3 $(M+H)^+$.

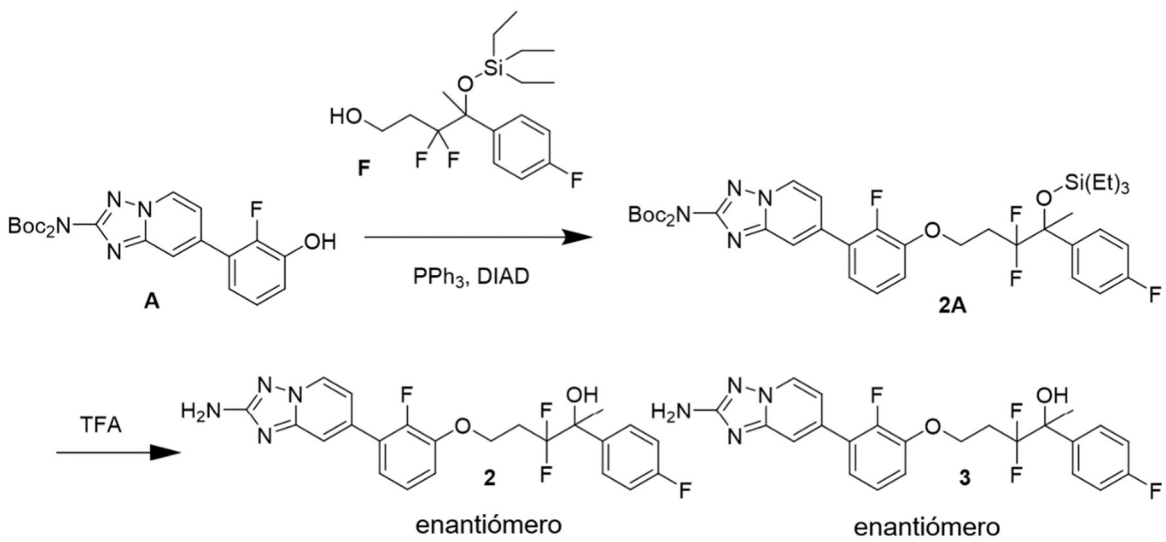
1: 7-(3-(4-((4-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluorobutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina:

A una solución de **1D** (30 mg, 0,045 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,4 ml, 5,19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró. El residuo se

purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio; gradiente: una retención de 0 min de 30 % de B, 30-70 % de B durante 20 min, luego una retención de 0 min de B al 100 %; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron mediante evaporación centrífuga para obtener 7-(3-(4-((4-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluorobutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (8 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 38,2 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 - 7,14 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,99 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,71 (br t, J = 13,6 Hz, 2H), 4,35 (br t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,69 - 2,53 (m, 2H).
MS ESI m/z 464,1 $(M+H)^+$.

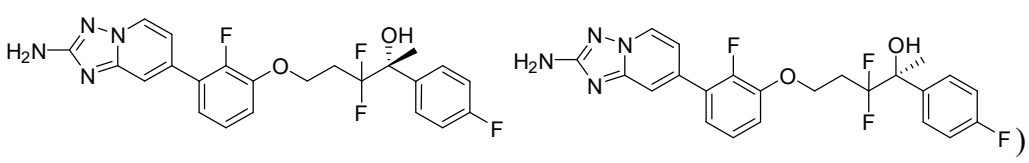
Ejemplo 2: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)





(enantiómeros 1 y 2)

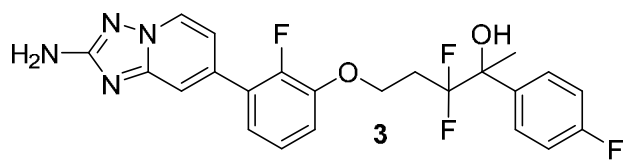
(Los 2 enantiómeros no asignados son:



2A: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)-pentil)oxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:
A una solución de **A** (140 mg, 0,316 mmol), 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)-oxi)pentan-1-ol (110 mg, 0,316 mmol) y Ph_3P (116 mg, 0,442 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió lentamente DIAD (0,086 ml, 0,442 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 50 %) para obtener (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-

(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo **2A** (185 mg, 0,239 mmol, rendimiento del 76 %).
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,57 (dd, J = 7,2, 0,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 7,6, 5,3 Hz, 2H), 7,26 (dt, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 3H), 7,01 (td, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 4,28 (td, J = 9,3, 5,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,50 (s, 18H), 1,00 - 0,96 (m, 9H), 0,72 - 0,65 (m, 6H).
MS ESI m/z 775,5 $(M+H)^+$.
2 y **3**: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol:
A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo **2A** (185 mg, 0,239 mmol) en DCM (1 ml) se añadió lentamente TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y luego se almacenó en el refrigerador durante la noche. La LCMS indicó que los grupos Boc y TES estaban desprotegidos. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 mm x 200 mm, partículas de 5 µm; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm) y MS (ESI +). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó de nuevo mediante SFC quiral preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralcel OJ-H, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; velocidad de flujo: 100 ml/min; temperatura de columna: 50 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Se obtuvieron el primer isómero en eluir **2**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (21 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 18,80 %), y el segundo isómero en eluir **3,** 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (22 mg, 0,047 mmol, rendimiento 19,71 %).
2: RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 5H), 7,02 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 1H), 1,62 (s, 3H).
MS ESI m/z 461,2 $(M+H)^+$.

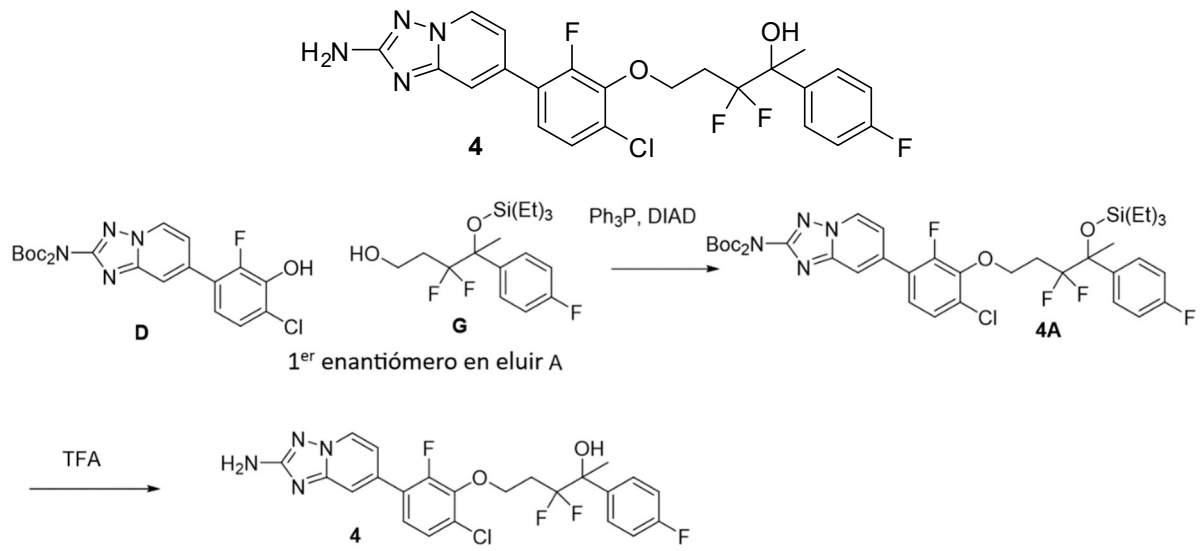
Ejemplo 3: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)



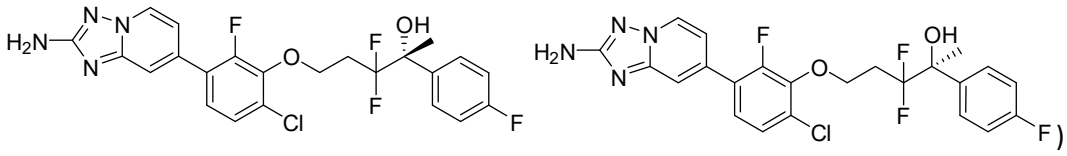
3: RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 5H), 7,02 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,61 (s, 3H).

MS ESI m/z 461,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)

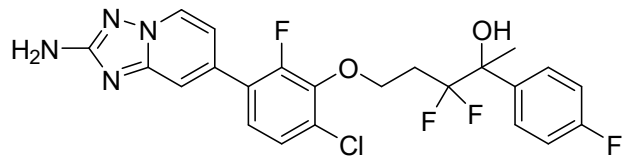


(Los 2 enantiómeros no asignados son:

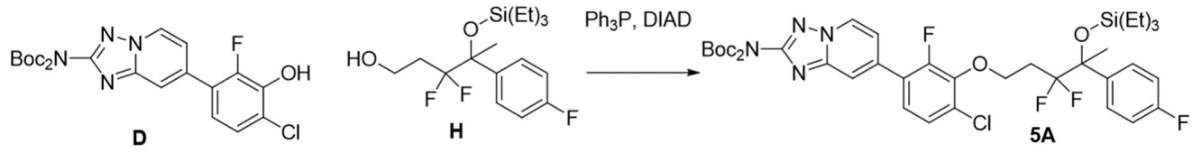

)

4A: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **2A** usando **D** y **G** como materiales de partida.
MS ESI m/z 809,6 $(M+H)^+$.
4: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol:
A una solución de **4A** (70 mg, 0,086 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA gota a gota (0,5 ml, 6,49 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La LCMS indicó que la desprotección estaba completa. La mezcla se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 mm x 200 mm, partículas de 5 µm; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante MS (ESI +). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (27 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 63,1 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 3H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 7,10 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,59 (s, 3H)
MS ESI m/z 495,1 $(M+H)^+$.

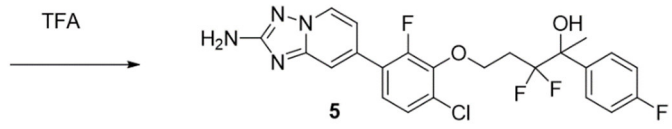
Ejemplo 5: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol



5



2do enantiómero en eluir B



5A: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **4A** usando **D** y **H**

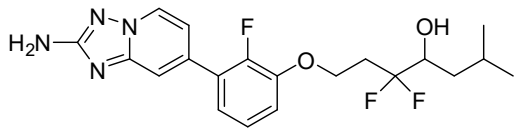
MS ESI m/z 809,6 $(M+H)^+$.

5: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se preparó de manera similar a **4** de **5A**.

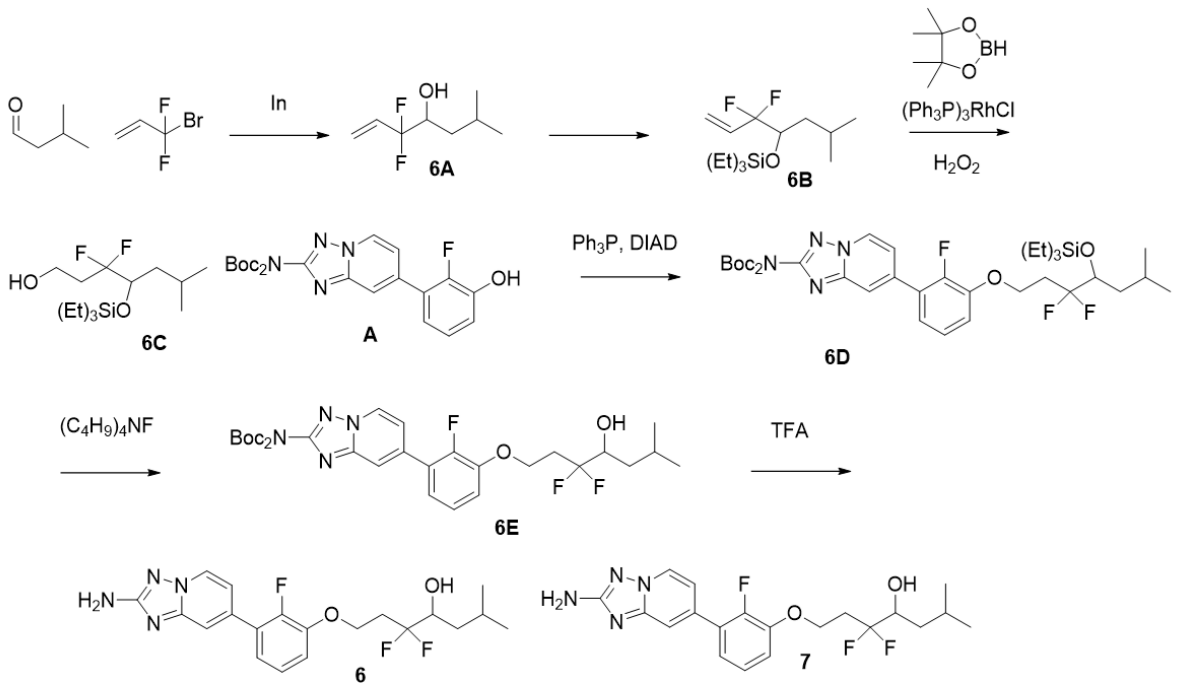
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 7,04 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,19 - 2,02 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

MS ESI m/z 495,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6: 1-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-6-metilheptan-4-ol (enantiómero 1)

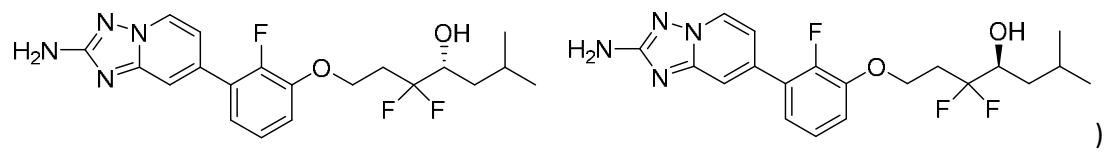


6



enantiómero 1 y 2

(Los 2 enantiómeros no asignados son:



)

6A: 3,3-difluoro-6-metilhept-1-en-4-ol se preparó de manera similar a **F1**.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 6,00 (ddt, J = 17,4, 12,8, 11,1 Hz, 1H), 5,77 - 5,71 (m, 1H), 5,57 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 1,96 - 1,80 (m, 1H), 1,49 - 1,42 (m, 1H), 1,40 - 1,33 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

6B: ((3,3-difluoro-6-metilhept-1-en-4-il)oxi)trietilsilano se preparó de manera similar a **F4** de **6A**.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 5,98 (dddd, J = 17,5, 14,7, 11,1, 9,3 Hz, 1H), 5,68 (ddt, J = 17,5, 3,0, 1,5 Hz, 1H), 5,51 (dt, J = 11,1, 1,2 Hz, 1H), 3,92 (dddd, J = 11,3, 9,4, 5,2, 3,1 Hz, 1H), 1,79 (dtd, J = 10,0, 6,6, 3,6 Hz, 1H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 1,31 - 1,26 (m, 1H), 1,01 - 0,97 (t, 9H), 0,93 (dd, J = 19,5, 6,6 Hz, 6H), 0,74 - 0,60 (m, 6H).

6C: 3,3-difluoro-6-metil-4-((trietilsilil)oxi)heptan-1-ol se preparó de manera similar a **F** de **6B**.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 3,91 - 3,72 (m, 3H), 2,86 (br s, 1H), 2,32 - 2,16 (m, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 1H), 1,36 - 1,29 (m, 1H), 0,96 (d, J = 8,0 Hz, 15H), 0,73 - 0,60 (m, 6H).

6D: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-6-metil-4-((trietilsilil)oxi)-heptil)oxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **2A** de **6C**.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,58 (dd, J = 7,1, 0,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,87 (m, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 2H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,50 (s, 18H), 1,48 - 1,43 (m, 1H), 1,40 - 1,35 (m, 1H), 1,00 - 0,92 (m, 15H), 0,72 - 0,61 (m, 6H).

MS ESI m/z 723,4 $(M+H)^+$.

6E: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-hidroxi-6-metilheptil)oxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:

A una solución de **6D** (100 mg, 0,138 mmol) en THF (1 ml) se añadió TBAF/THF (36,2 mg, 0,138 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 g, hexanos-EtOAc al 100 %) para obtener 6E (75 mg, 0,123 mmol, rendimiento del 89 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,59 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,86 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,12 (qd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 4,40 - 4,31 (m, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 1H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 1,51 (s, 18H), 1,48 - 1,43 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

MS ESI m/z 609,4 $(M+H)^+$.

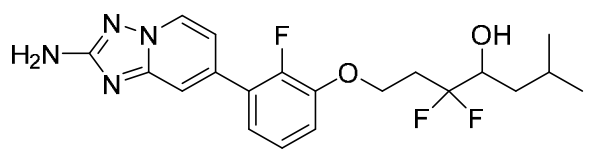
6 y **7**: 1-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-6-metilheptan-4-ol:

A una solución de **6E** (75 mg, 0,123 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La

mezcla se concentró. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: una retención de 0 min de B al 22 %, de B al 22-62 % durante 20 min, luego una retención de 0 min de B al 100 %; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó de nuevo mediante SCP utilizando cromatografía quiral SFC. Instrumento: Waters 100 Prep SFC; columna: Chiral IC, 21 x 250 mm. 5 micrones; fase móvil: CO_2 al 65 %/ MeOH al 35 % con DEA al 0,1 %; condiciones de flujo: 60 ml/min; longitud de onda del detector: 220 nm; detalles de la inyección: 600 µl 40,7 mg disueltos en 3 ml de MeOH. Se obtuvieron el primer enantiómero en eluir **6**, 1-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-6-metilheptan-4-ol (14 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 27,8 %), y el segundo enantiómero en eluir **7**, 1-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-6-metilheptan-4-ol (13 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 25,8 %).

6, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,04 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,50 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,33 (br t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,48 - 1,40 (m, 1H), 1,32 - 1,25 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
MS ESI m/z 409,2 $(M+H)^+$.

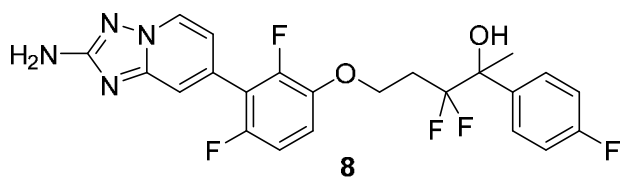
Ejemplo 7: 1-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-6-metilheptan-4-ol (enantiómero 2)



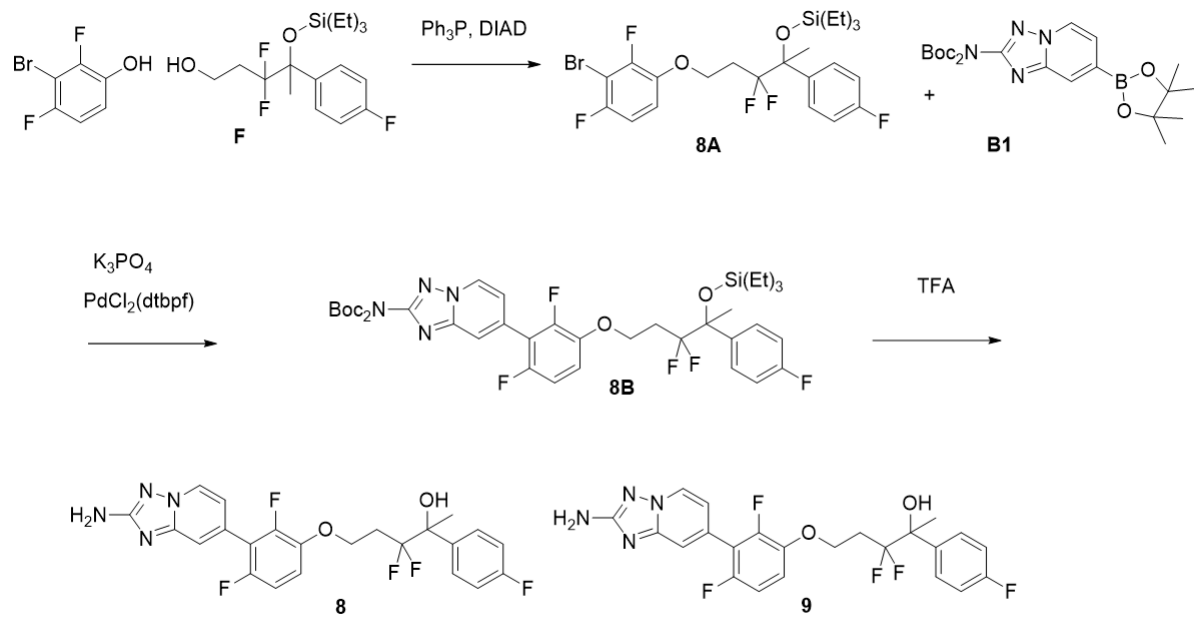
7

7, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (quin, J = 7,9 Hz, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,04 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,32 (br t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 1H), 2,50 - 2,36 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 1H), 1,32 - 1,24 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
MS ESI m/z 409,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)

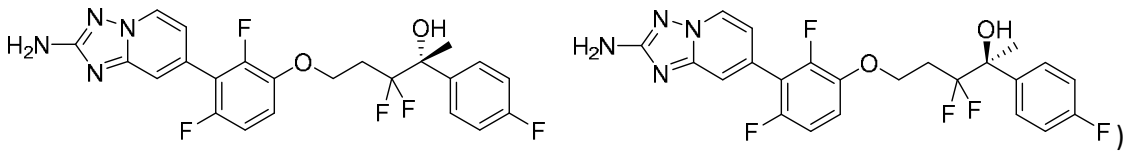


8



enantiómero 1 y 2

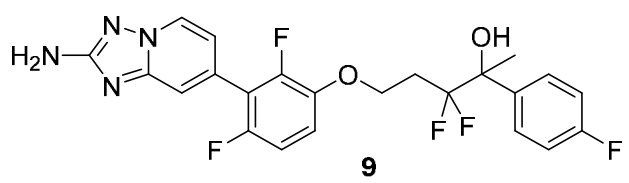
(Los 2 enantiómeros no asignados son:



8A: ((5-(3-bromo-2,4-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano se preparó de manera similar a **2A** de **F** y 3-bromo-2,4-difluorofenol.
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 4,19 (td, J = 9,2, 5,8 Hz, 1H), 4,11 (td, J = 9,3, 5,7 Hz, 1H), 2,61 - 2,46 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 0,74 - 0,62 (m, 6H).
8B: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)-pentil)oxi)-2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:
A **8A** ((5-(3-bromo-2,4-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)-trietilsilano (75 mg, 0,139 mmol) en dioxano (0,8 ml) se añadió bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) 98 % (4,53 mg, 6,95 µmol), **B1** (77 mg, 0,167 mmol) y fosfato tripotásico (0,209 ml, 0,417 mmol). La mezcla se purgó con N_2, luego se agitó a 100 ºC durante unos 40 min. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc 2x. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 g, hexanos-EtOAc al 100 %) para obtener el producto de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2,6-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo **8B** (100 mg, 0,126 mmol, rendimiento del 91 %).
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,60 (dd, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 4,24 (td, J = 9,2, 5,9 Hz, 1H), 4,15 (td, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 2,65 - 2,50 (m, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,51 (s, 18H), 1,00 - 0,95 (m, 9H), 0,75 - 0,62 (m, 6H).
MS ESI m/z 793,7 $(M+H)^+$.
8 y **9**: los enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **6** y **7.**

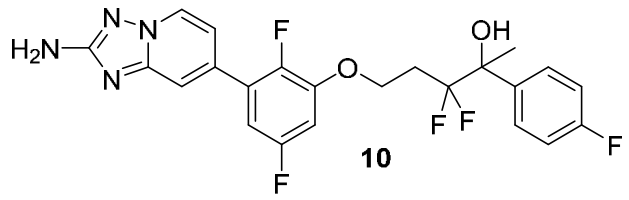
Se obtuvieron el primer enantiómero en eluir **8**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (8 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 13,26 %), y el segundo enantiómero en eluir **9**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (13 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 21,39 %).
8, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 3H), 6,92 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).
MS ESI m/z 479,2 $(M+H)^+$.

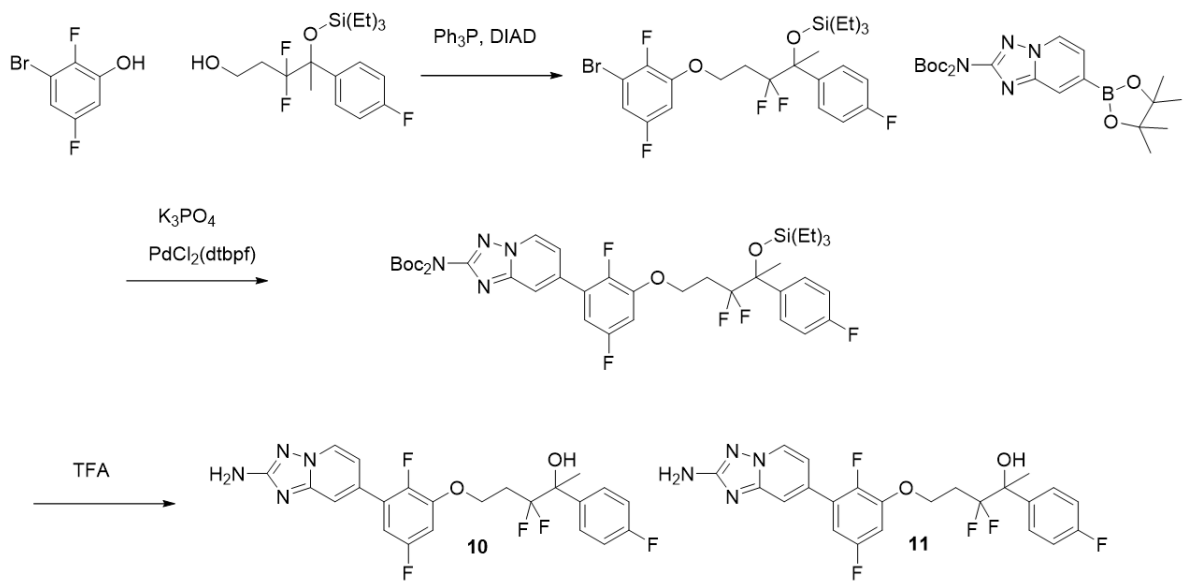
Ejemplo 9: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)



9, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (br dd, J = 8,1, 6,0 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (td, J = 9,0, 5,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 3H), 6,92 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).
MS ESI m/z 479,2 $(M+H)^+$.

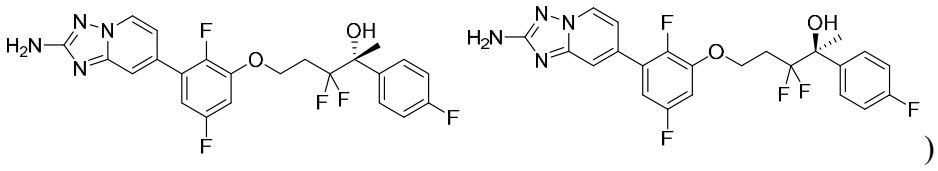
Ejemplo 10: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,5-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)





enantiómero 1 y 2

(Los 2 enantiómeros no asignados son:



)

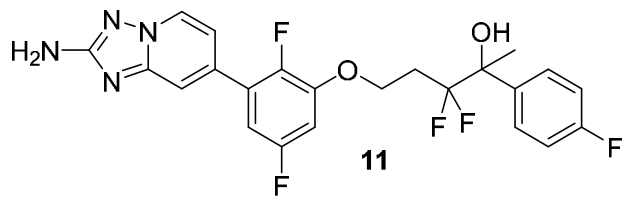
10 y **11**: ambos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,5-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **8** y **9.**

Se obtuvieron el primer enantiómero en eluir **10**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,5-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (2 mg, 4,18 µmol, rendimiento del 4,14 %), y el segundo enantiómero en eluir **11**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,5-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (2 mg, 4,18 µmol, rendimiento del 4,14 %).

10, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,96 (br t, J = 8,7 Hz, 3H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 1,38 (s, 3H).

MS ESI m/z 479,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,5-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)

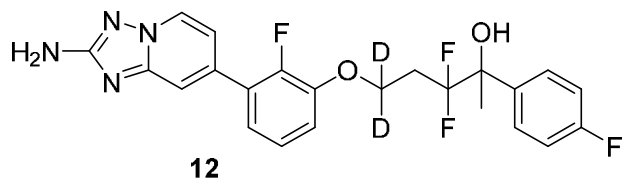


11

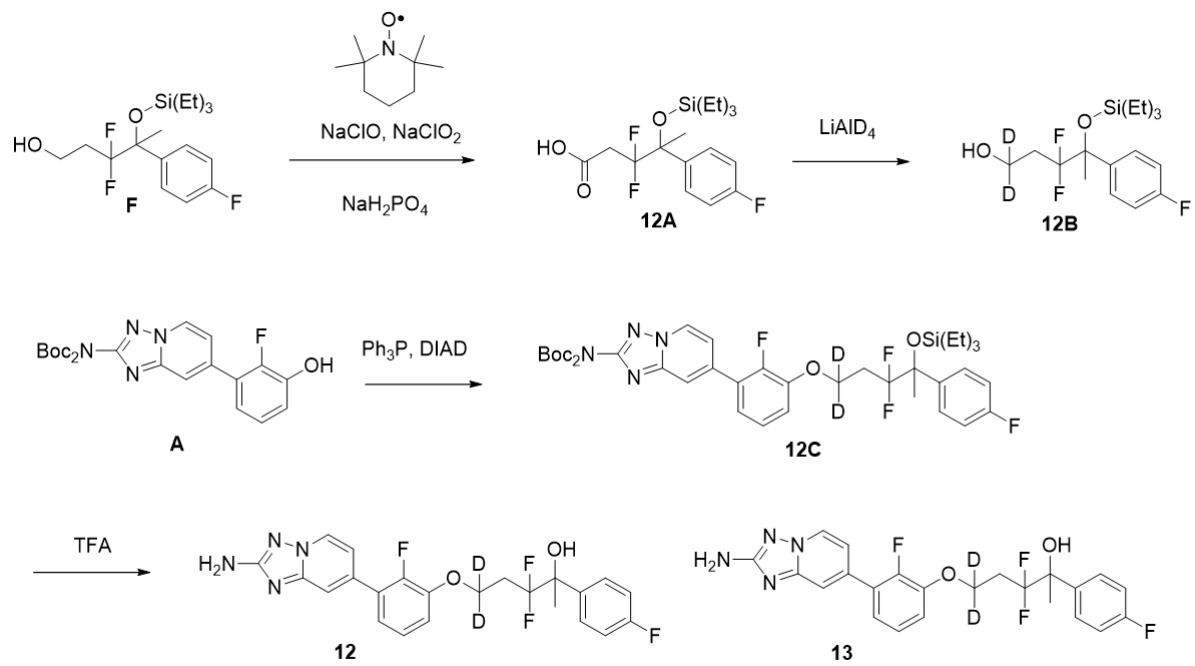
11, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (br t, J = 8,9 Hz, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,61 (s, 3H).

MS ESI m/z 479,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-5,5-d2-2-ol

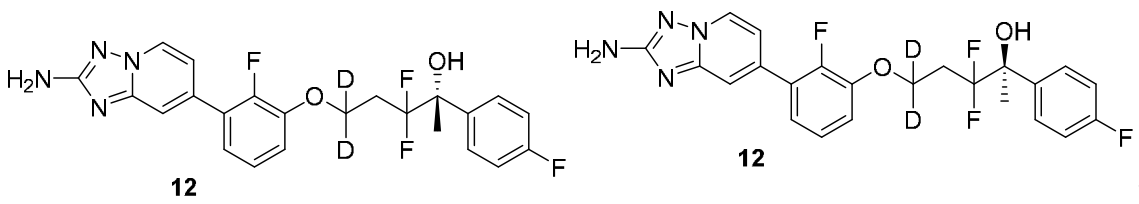


12



enantiómero 1 y 2

(Los 2 enantiómeros no asignados son:



)

12A: ácido 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentanoico:

A una solución de **F** 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol (500 mg, 1,435 mmol) en THF (4 ml) y agua (4 ml) se añadió dihidrogenofosfato de sodio (430 mg, 3,59 mmol) seguido de TEMPO (56,0 mg, 0,359 mmol), clorito de sodio (260 mg, 2,87 mmol) e hipoclorito de sodio (0,221 ml, 0,359 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La TLC indicó que se consumió el SM. Se añadió EtOAc, se lavó con HCl 0,1 N y agua y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 100 %) para obtener **12A** ácido 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentanoico (344 mg, 0,949 mmol, rendimiento del 66,1 %). RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 11,00 - 9,44 (m, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,7, 5,3, 1,2 Hz, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 0,97 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,74 - 0,63 (m, 6H).

12B: 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1,1-d2-1-ol:

A una solución de **12A** ácido 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentanoico (50 mg, 0,138 mmol) en THF (1 ml) se añadió deuteruro de litio y aluminio, pureza isotópica del 98 % (11,58 mg, 0,276 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC indicó que se consumió el SM. Se añadió Et_2O seguido de un par de gotas de agua para inactivar la reacción. Se añadió Na_2SO_4. Después de agitar durante 2 h, se filtró el sólido. El filtrado se concentró para obtener **12B** 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1,1-d2-1-ol crudo (45 mg, 0,128 mmol, rendimiento del 93 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,49 (ddd, J = 8,8, 5,3, 1,5 Hz, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 4H), 0,97 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 0,68 (qd, J = 8,0, 2,9 Hz, 6H).

12C: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil-1,1-d2)oxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:

A una solución de **A** (57,1 mg, 0,128 mmol), PH_3P (50,5 mg, 0,193 mmol) y **12B** 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1,1-d2-1-ol (45 mg, 0,128 mmol) en THF (0,6 ml) se añadió DIAD (0,037 ml, 0,193 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La LCMS/TLC indicó que se consumió SM y se formó el producto. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 g, hexanos-EtOAc al 40 %) para obtener el producto de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil-1,1-d2)oxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo **12C** (80 mg, 0,103 mmol, rendimiento del 80 %), $(M+H)^+$ = 777,6.

RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,57 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,7, 5,4, 1,3 Hz, 2H), 7,26 (dt, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 7,09 - 6,98 (m, 4H), 2,66 - 2,52 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,51 (s, 18H), 1,01 - 0,96 (m, 9H), 0,73 - 0,65 (m, 6H).

MS ESI m/z 777,6 $(M+H)^+$.

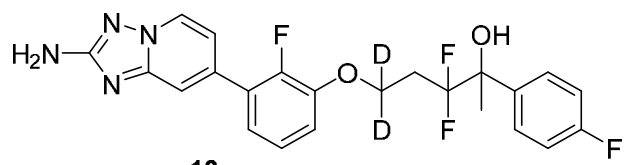
12 y **13**: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-5,5-d2-2-ol se preparó de manera similar a **2** y **3.**

Se obtuvieron el primer isómero en eluir **12**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-5,5-d2-2-ol (7 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 14,70 %), y el segundo isómero en eluir **13**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-5,5-d2-2-ol (8 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 16,80 %).

12, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (br dd, J = 7,9, 5,9 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 5H), 7,02 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,62 (s, 3H).

MS ESI m/z 463,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 13: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-5,5-d2-2-ol (enantiómero 2)

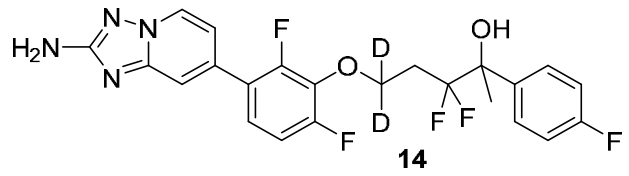


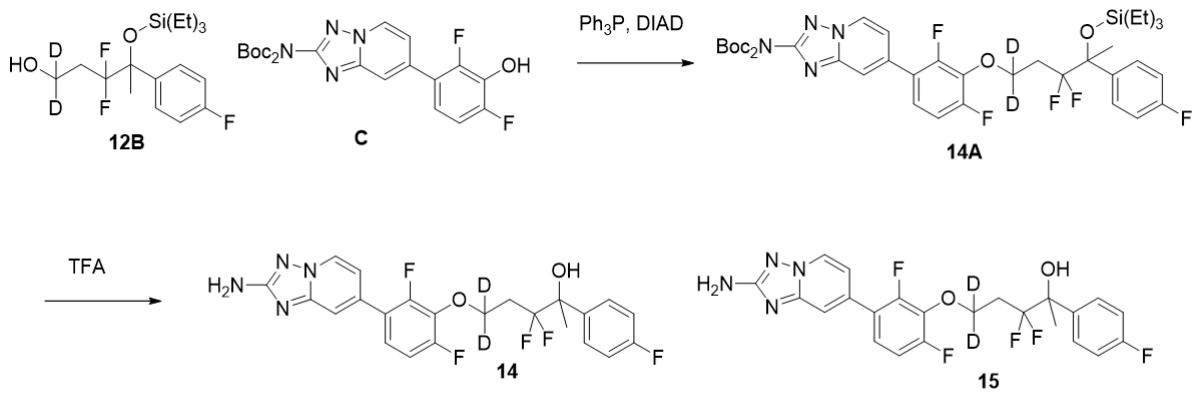
13

13, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 5,8 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 5H), 7,02 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,61 (s, 3H).

MS ESI m/z 463,2 $(M+H)^+$.

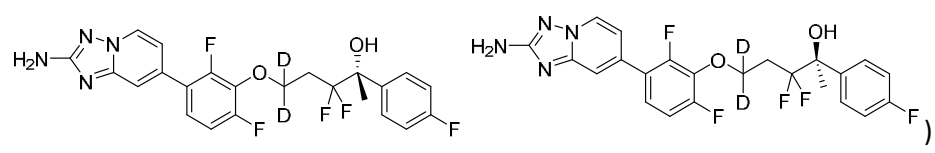
Ejemplo 14: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-5,5-d2-2-ol (enantiómero 1)





enantiómero 1 y 2

(Los 2 enantiómeros no asignados son:



)

14A: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)-oxi)pentil-1,1-d2)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **2A** de 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)-pentan-1,1-d2-1-ol **12B** y (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2,4-difluoro-3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo **C**.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,58 (dd, J = 7,1, 0,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 3H), 2,60 - 2,48 (m, 1H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,51 (s, 18H), 0,99 - 0,93 (m, 9H), 0,71 - 0,62 (m, 6H).

MS ESI m/z 795,7 $(M+H)^+$

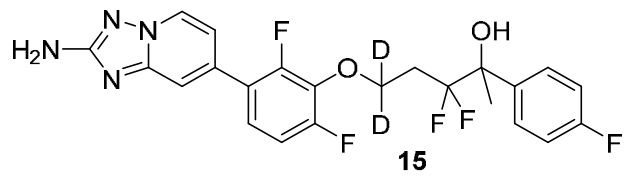
14 y **15**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-5,5-d2-2-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3.**

Se obtuvieron el primer isómero en eluir **14**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-5,5-d2-2-ol (7,5 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 14,23 %), y el segundo isómero en eluir **15**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-5,5-d2-2-ol (7,4 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 14,40 %).

14, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,56 (br dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,4, 6,1 Hz, 1H), 7,25 (br t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

MS ESI m/z 481,2 $(M+H)^+$.

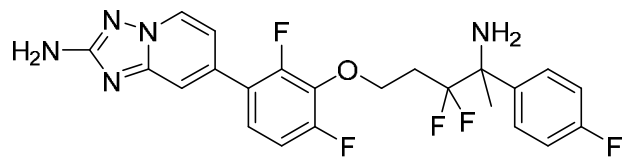
Ejemplo 15: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-5,5-d2-2-ol (enantiómero 2)



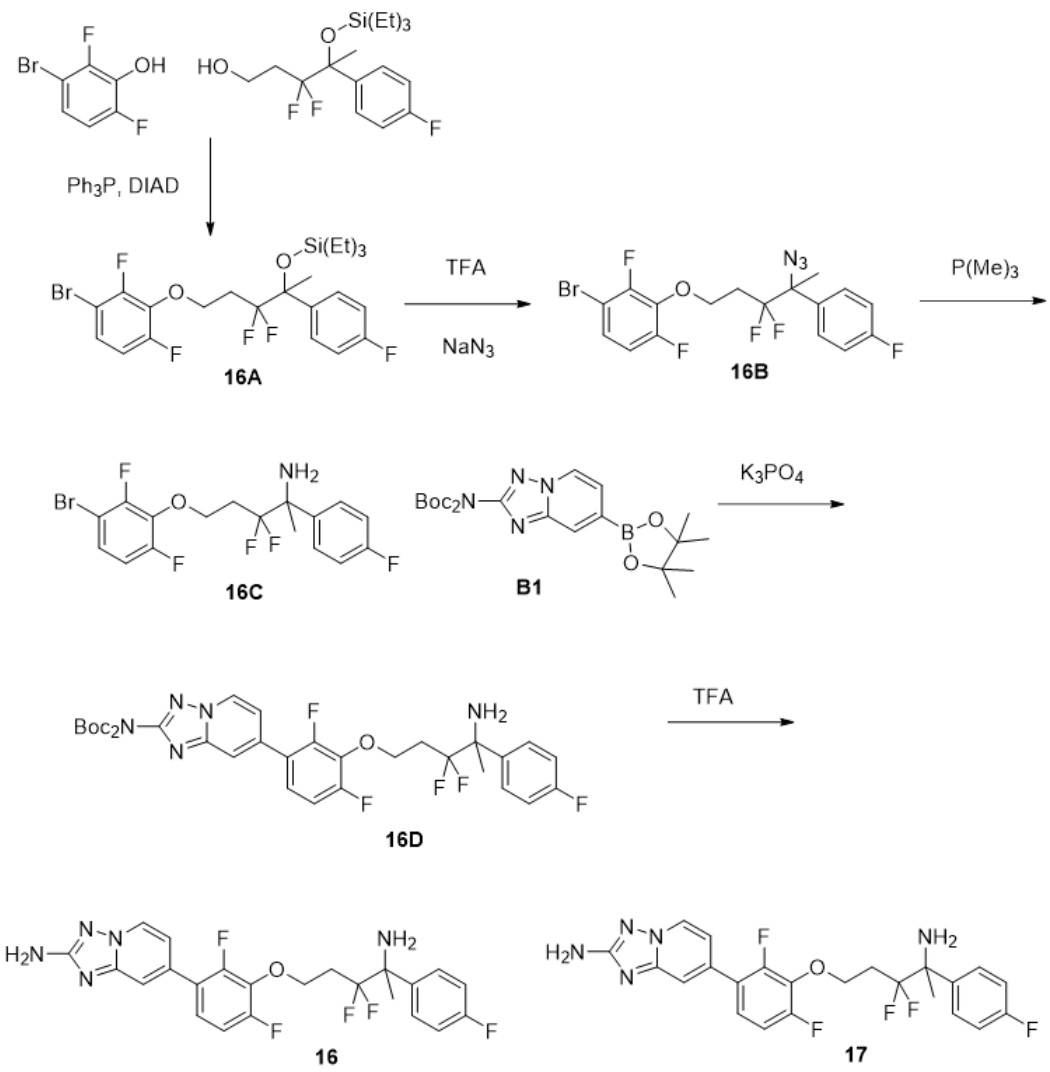
15

15, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,55 (br dd, J = 8,0, 5,8 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,25 (br t, J = 9,7 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).
MS ESI m/z 481,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16: 7-(3-((4-amino-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (enantiómero 1)

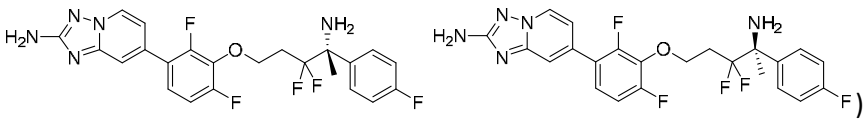


16



enantiómero 1 y 2

(Los 2 enantiómeros no asignados son:


)

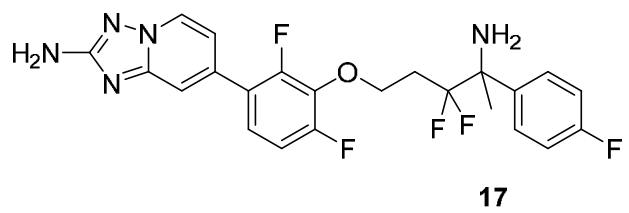
16A: ((5-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano se preparó de manera similar a **8A** de 3-bromo-2,6-difluorofenol y 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol.
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,20 (ddd, J = 9,1, 7,2, 5,2 Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 6,82 (ddd, J = 10,0, 9,1, 2,1 Hz, 1H), 4,34 (td, J = 9,3, 6,0 Hz, 1H), 4,25 (td, J = 9,3, 5,9 Hz, 1H), 2,61 - 2,46 (m, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 0,74 - 0,64 (m, 6H).
16B: 2-((4-azido-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)pentil)oxi)-4-bromo-1,3-difluorobenceno:
A una solución de **16A** ((5-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano (100 mg, 0,185 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La LCMS indicó que la desprotección estaba completa. Se añadió azida sódica (60,3 mg, 0,927 mmol). Después de agitar a 55 ºC durante 6 h. El LCMS indicó que la mayor parte del SM se había consumido. La mezcla se concentró. Se añadió EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$, luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 g, hexanos-EtOAc al 20 %) para obtener 2-((4-azido-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)pentil)oxi)-4-bromo-1,3-difluorobenceno (15 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 17,97 %).
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,21 (ddd, J = 9,1, 7,2, 5,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 6,83 (ddd, J = 10,0, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 2H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,90 (s, 3H).
16C: 5-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-amina:
A una solución de **16B** 2-((4-azido-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)pentil)oxi)-4-bromo-1,3-difluorobenceno (40 mg, 0,089 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió 1,0 M de trimetilfosfina/THF (0,178 ml, 0,178 mmol) seguido de una gota de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La LCMS indicó que se consumió el SM y se formó el producto deseado. Se añadió EtOAc, se lavó con agua y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 g, hexanos-EtOAc al 60 %) para obtener 5-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-amina **16C** (40 mg, 0,094 mmol, rendimiento del 106 %). $(M+H)^+$ = 424,8.
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,58 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,20 (ddd, J = 9,1, 7,1, 5,4 Hz, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 6,82 (ddd, J = 10,0, 9,2, 2,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 2,57 - 2,43 (m, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 1,67 (s, 3H).
MS ESI m/z 424,8 $(M+H)^+$.
16D: (7-(3-((4-amino-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **8B** de **16C** y **B1**.
MS ESI m/z 678,5 $(M+H)^+$.
16 y **17**: los dos enantiómeros de 7-(3-((4-amino-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina se prepararon de manera similar a **2** y **3.**
Se obtuvieron el primer enantiómero en eluir **16**, 7-(3-((4-amino-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (6,6 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 15,61 %), y el segundo enantiómero en eluir **17**, 7-(3-((4-amino-3,3-

difluoro-4-(4-fluorofenil)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (6,6 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 15,61 %).

16, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,25 (br t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,51 (s, 3H).

MS ESI m/z 478,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 17: 7-(3-((4-amino-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (enantiómero 2)

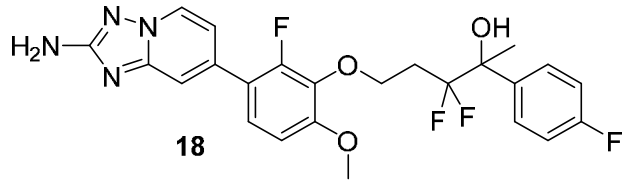


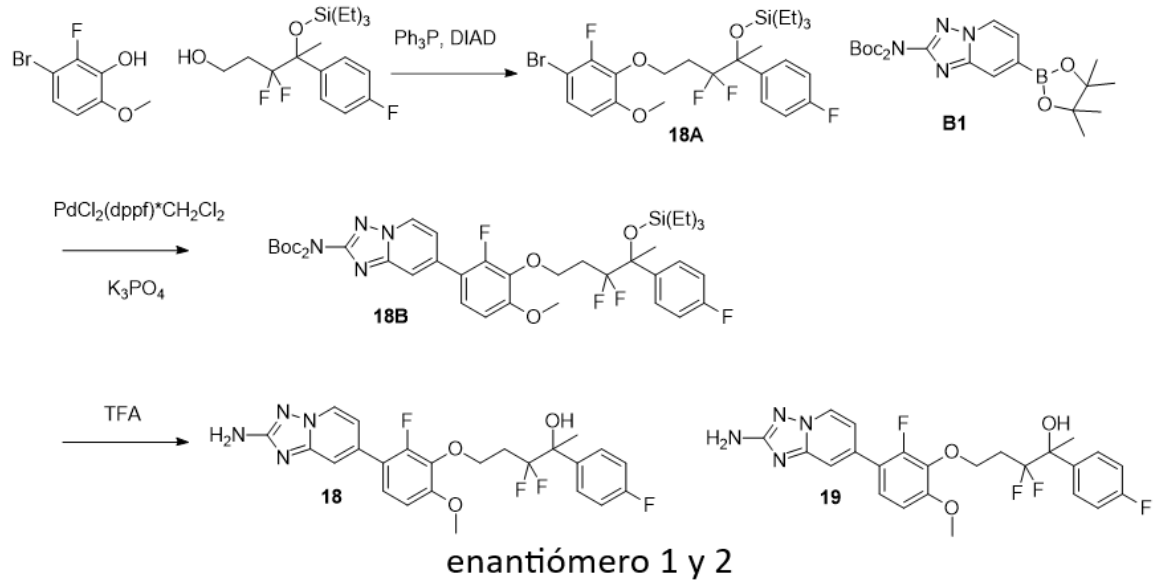
17

17, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,59 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60 (br dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,25 (br t, J = 9,7 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 1,51 (s, 3H).

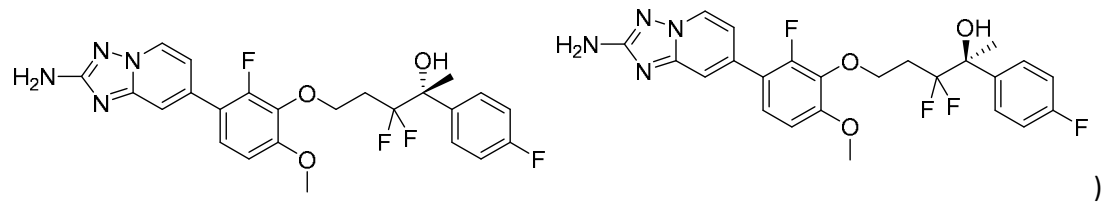
MS ESI m/z 478,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)





(Los 2 enantiómeros no asignados son:



18A: ((5-(3-bromo-2-fluoro-6-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)-oxi)trietilsilano se preparó de manera similar a **8A** de 3-bromo-2-fluoro-6-metoxifenol y 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,50 (ddd, J = 8,7, 5,3, 1,3 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 9,0, 7,4 Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,59 - 2,44 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 0,97 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,73 - 0,63 (m, 6H).

18B: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2-fluoro-4-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:

A una solución de **18A** ((5-(3-bromo-2-fluoro-6-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano (170 mg, 0,308 mmol), **B1** (199 mg, 0,432 mmol), fosfato tripotásico (0,462 ml, 0,925 mmol) se añadió aducto de PdCl2(dppf)-CH_2Cl_2 (12,59 mg, 0,015 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 1 h. La LCMS indicó que se consumió el SM y se formó el producto. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc 2x. La capa orgánica se concentró para obtener un producto crudo de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2-fluoro-4-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo **18B** (185 mg, 0,230 mmol, rendimiento del 74,6 %), que se utilizó tal cual para el siguiente paso.

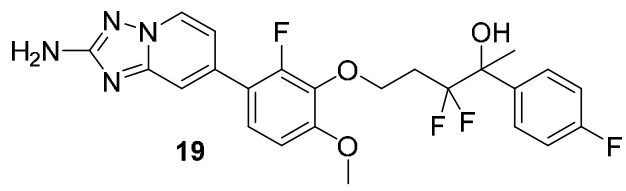
MS ESI m/z 805,8 $(M+H)^+$.

18 y **19**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se preparó de manera similar a **2** y **3.** Se obtuvieron el primer isómero en eluir **18**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (21 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 18,98 %), y el segundo isómero en eluir **19**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (20,3 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 18,36 %).

18, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,54 (br dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 (br d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,02 (s, 2H), 4,15 (td, J = 9,1, 6,1 Hz, 1H), 4,07 (td, J = 9,2, 6,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 1,58 (s, 3H).

MS ESI m/z 491,2 $(M+H)^+$.

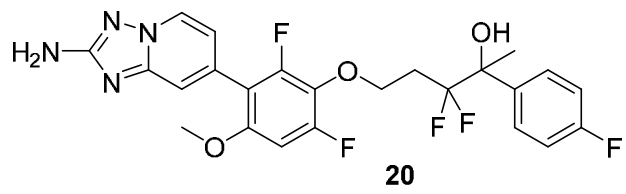
Ejemplo 19: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)

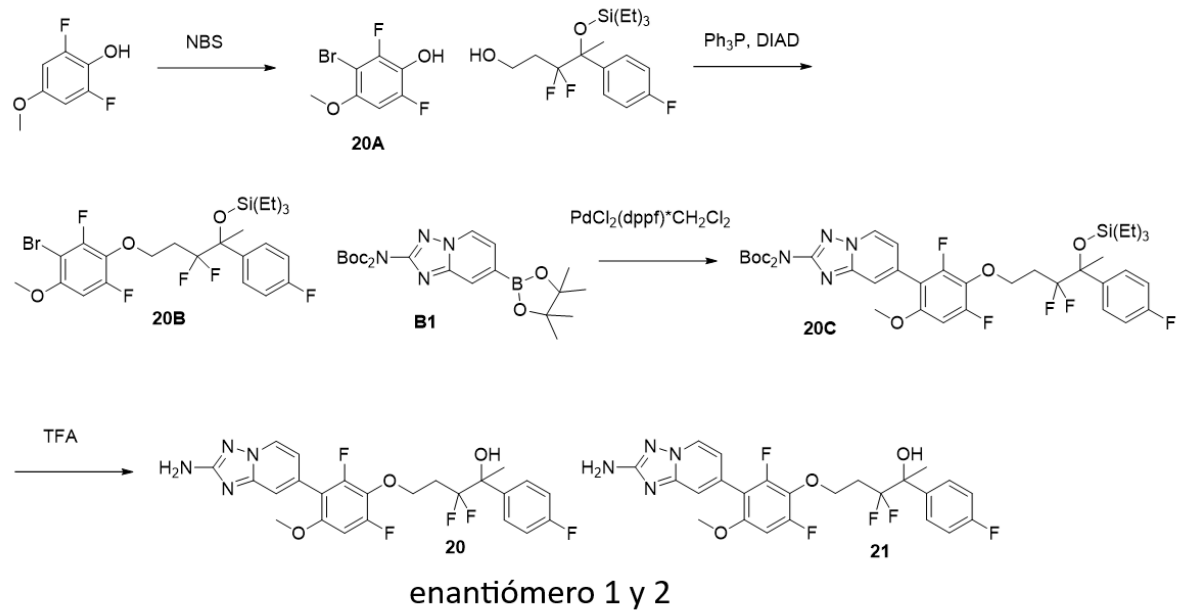


19

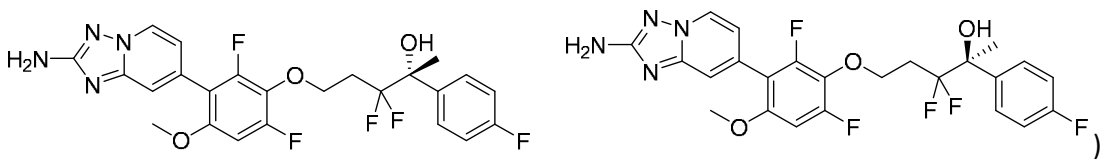
19, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,55 (br dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 (br d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,02 (s, 2H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 4,07 (td, J = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,58 (s, 3H).
MS ESI m/z 491,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluoro-4-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)





(Los 2 enantiómeros no asignados son:


)

20A: 3-bromo-2,6-difluoro-4-metoxifenol:
A una solución de 2,6-difluoro-4-metoxifenol (160 mg, 0,999 mmol) en MeCN (5 ml) se añadió lentamente NBS (196 mg, 1,099 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La LCMS indicó que el SM se consumió y se formó un nuevo pico. La reacción se concentró. Se añadió EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na2SO4 y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 50 %) para obtener 3-bromo-2,6-difluoro-4-metoxifenol (125 mg, 0,523 mmol, rendimiento del 52,3 %).
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 6,58 (dd, J = 11,9, 2,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).
20B: ((5-(3-bromo-2,6-difluoro-4-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano se preparó de manera similar a **8A** de **20A** y 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol.

20C: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)-oxi)pentil)oxi)-2,4-difluoro-6-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo preparado de manera similar a **18B** de **20B** y **B1**.

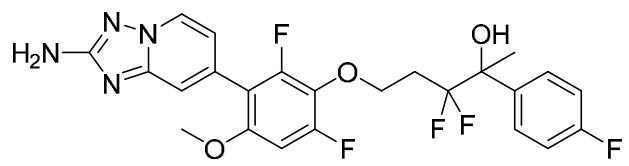
20 y **21**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluoro-4-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3.**

Se obtuvieron el primer isómero en eluir **20**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluoro-4-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (23,6 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 20,65 %), y el segundo isómero en eluir **21**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluoro-4-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (23,6 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 20,65 %).

20, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,56 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,55 (br dd, J = 8,5, 5,8 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (br d, J = 13,0 Hz, 1H), 6,81 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

MS ESI m/z 509,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluoro-4-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)

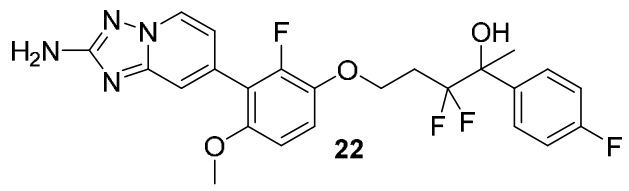


21

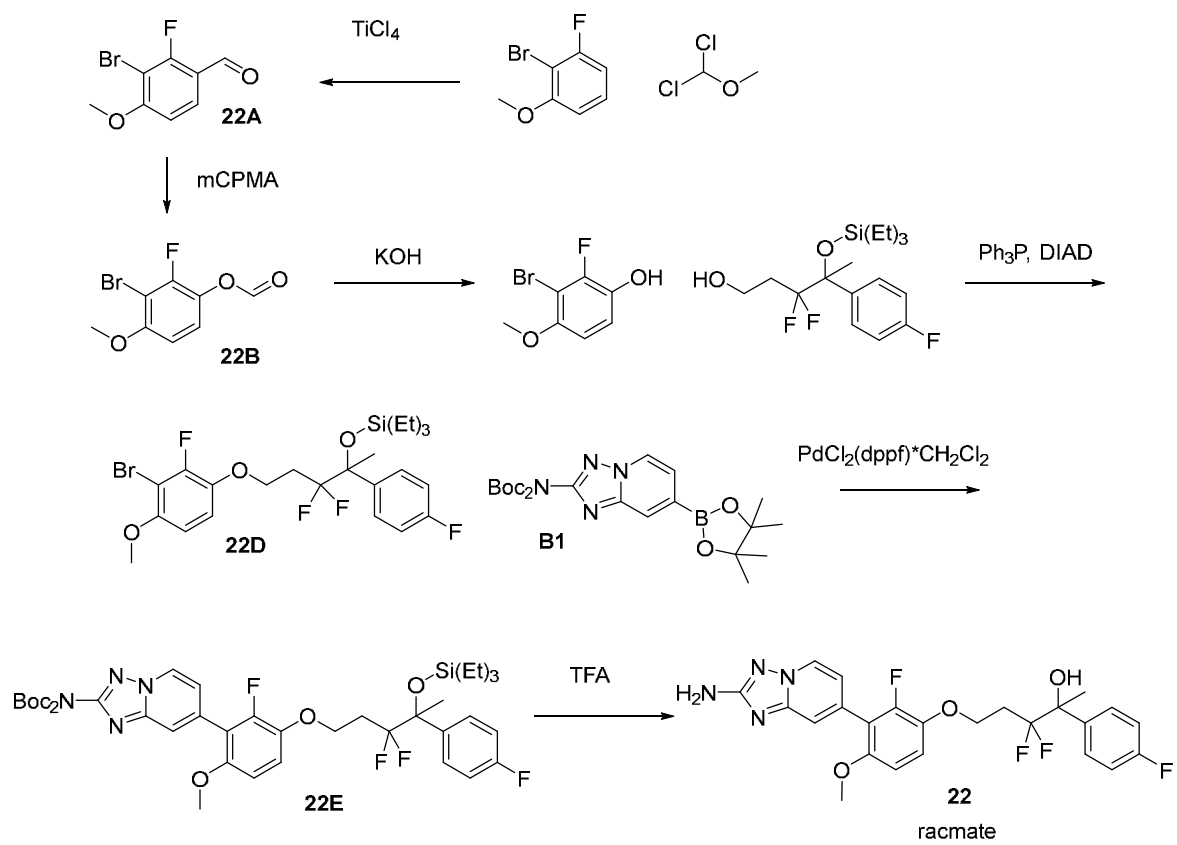
21, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,55 (br dd, J = 8,3, 5,5 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,83 - 6,79 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,47 - 2,32 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

MS ESI m/z 509,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-4-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol



22



22A: 3-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído:

A una solución de 2-bromo-1-fluoro-3-metoxibenceno (2,0 g, 9,75 mmol) en DCM (30 ml) se añadió dicloro(metoxi)metano (1,682 g, 14,63 mmol) seguido de TiCl4/DCM (48,8 ml, 48,8 mmol) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución roja se vertió en agua helada y se extrajo con DCM 2x. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$/agua, salmuera y agua. Después de la evaporación, se obtuvo 3-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído crudo (2,2 g, 9,44 mmol, rendimiento del 97 %).

MS ESI m/z 234,7 $(M+H)^+$.

22B: formiato de 3-bromo-2-fluoro-4-metoxifenilo:

A una solución de 3-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído crudo (1,1 g, 4,72 mmol) en DCM (15 ml) se añadió lentamente mCPBA (3,67 g, 21,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió DCM y se lavó con $NaHSO_3$/agua y $NaHCO_3$/agua, luego se concentró para obtener formiato de 3-bromo-2-fluoro-4-metoxifenilo crudo (1,0 g, 4,02 mmol, rendimiento del 85 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,29 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

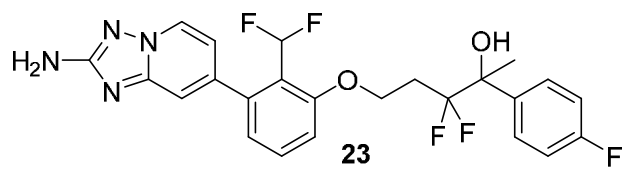
22C: 3-bromo-2-fluoro-4-metoxifenol:

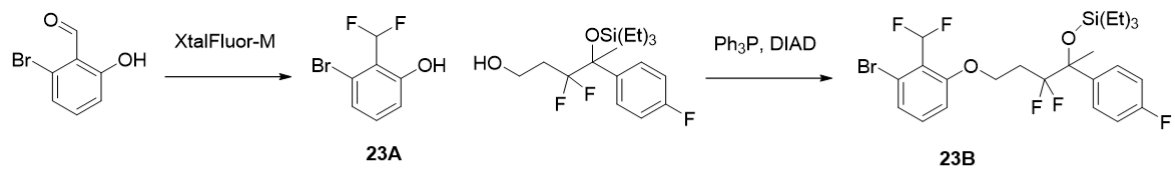
A una solución de formiato de 3-bromo-2-fluoro-4-metoxifenilo **22B** (1,0 g, 4,02 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió KOH (0,676 g, 12,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron 13 ml de HCl 1 N y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g, hexanos-EtOAc al 40 %) para obtener 3-bromo-2-fluoro-4-metoxifenol (470 mg, 2,126 mmol, rendimiento del 53,0 %).

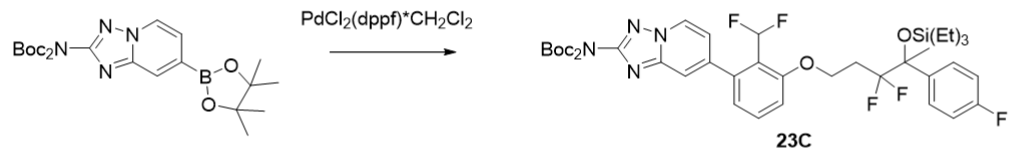
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 6,95 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 4,88 (br d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).

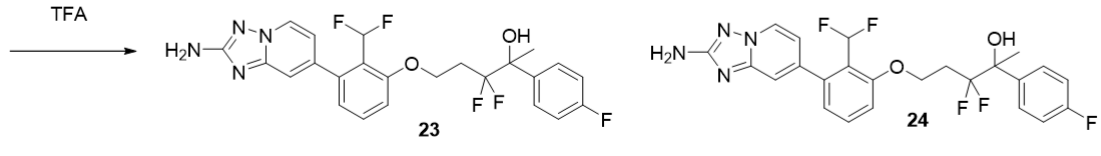
22D: ((5-(3-bromo-2-fluoro-4-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano se preparó de manera similar a **8A** de 22C y 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol.
22E: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)-oxi)pentil)oxi)-2-fluoro-6-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **18B** de **22D** y **B1**.
22: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-4-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se preparó de manera similar a **1** de **22E**.
Se obtuvo 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-4-metoxifenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol racémico (10 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 40,3 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (br d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,56 (br t, J = 5,9 Hz, 2H), 7,33 (br s, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 4,19 - 4,07 (m, 2H), 3,71 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).
MS ESI m/z 491,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-(difluorometil)fenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)



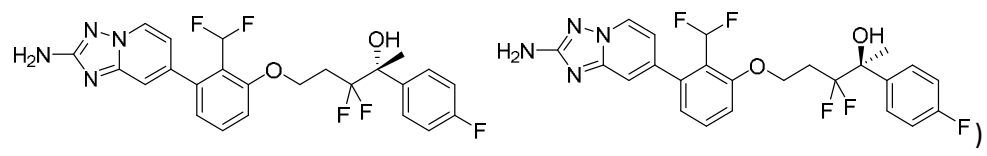






enantiómero 1 y 2

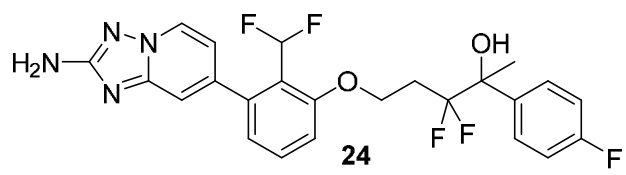
(Los 2 enantiómeros no asignados son:



23A:3-bromo-2-(difluorometil)fenol:
A una solución de 2-bromo-6-hidroxibenzaldehído (300 mg, 1,492 mmol) en DCM (5 ml) se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (481 mg, 2,98 mmol) seguido de XtalFluor-M® (544 mg, 2,239 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió otro 1 eq. de XtalFluor-M®. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió EtOAc,

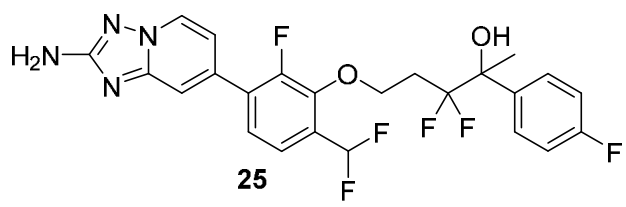
se lavó con salmuera y luego se concentró al vacío a temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g, hexanos-EtOAc al 40 %) para obtener 3-bromo-2-(difluorometil)fenol (270 mg, 1,211 mmol, rendimiento del 81 %).
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,26 - 7,10 (m, 3H), 6,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,23 (t, J = 8,2 Hz, 1H).
23B: ((5-(3-bromo-2-(difluorometil)fenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano se preparó de manera similar a **8A** de **24A** y **F**.
23C: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2-(difluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **18B** de **23B** y (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo.
23 y **24**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-(difluorometil)fenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3.**
Se obtuvieron el primer isómero en eluir **23**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-(difluorometil)fenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (22,4 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 18,62 %), y el segundo isómero en eluir **24**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-(difluorometil)fenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (22,1 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 18,39 %).
23, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,55 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 3H), 7,23 - 7,16 (m, 4H), 7,09 - 6,85 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 6,8, 1,7 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,61 (s, 3H).
MS ESI m/z 493,2 $(M+H)^+$.

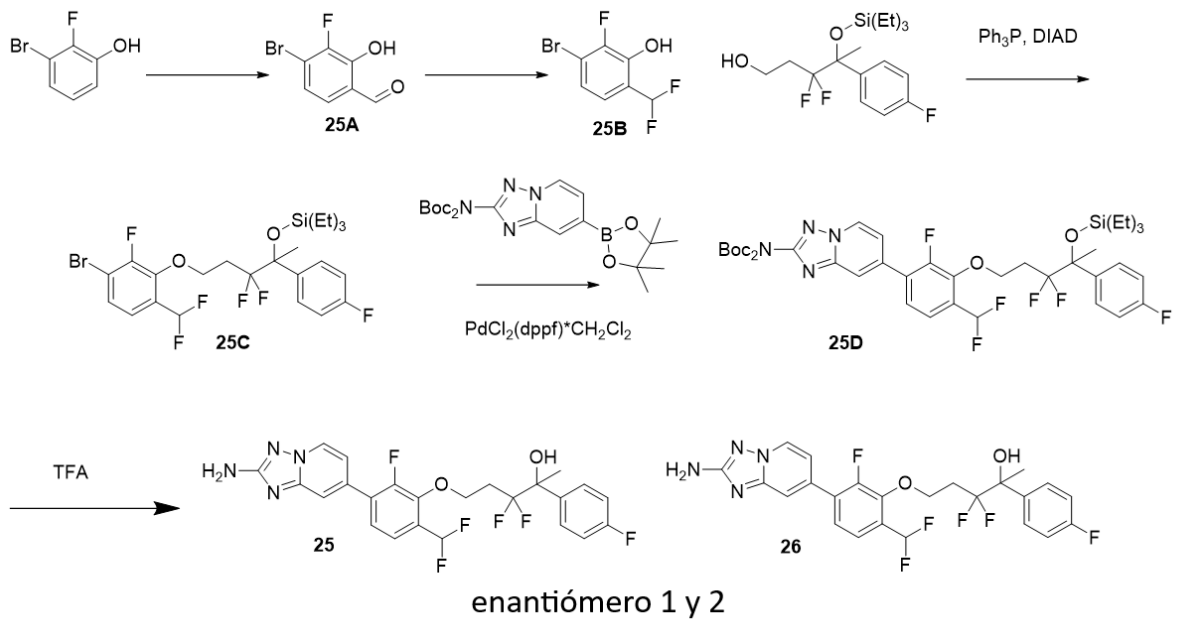
Ejemplo 24: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-(difluorometil)fenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)



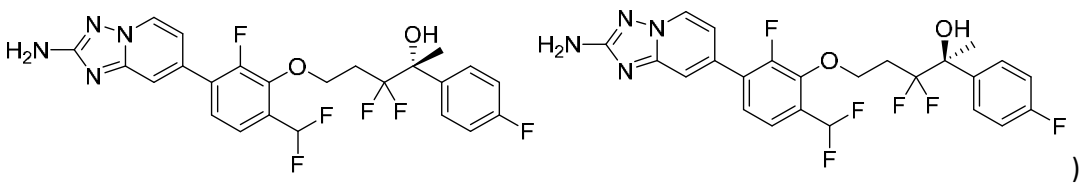
24, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,55 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 7,23 - 7,16 (m, 4H), 7,09 - 6,85 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 1H), 1,61 (s, 3H).
MS ESI m/z 493,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)





(Los 2 enantiómeros no asignados son:


)

25A: 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído:

A una solución de 3-bromo-2-fluorofenol (0,955 g, 5 mmol) en THF (15 ml) se añadió cloruro de magnesio anhidro (0,714 g, 7,50 mmol), paraformaldehído (1,1 g, 36,6 mmol) seguido de DIPEA (3,49 ml, 20,00 mmol). La mezcla se agitó a 58 ºC durante 18 h. Se añadió Et_2O, se lavó con HCl 1 N y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g, hexanos-EtOAc al 50 %) para obtener 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (275 mg, 1,256 mmol, rendimiento del 25,1 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 11,16 (s, 1H), 9,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H).

25B: 3-bromo-6-(difluorometil)-2-fluorofenol se preparó de manera similar a **23A** de **25A**.

25C: ((5-(3-bromo-6-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano se preparó de manera similar a **8A** de **25B** y **F**.

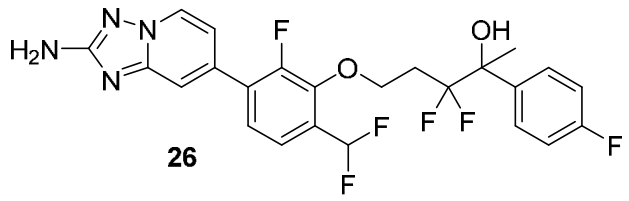
25D: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-4-(difluorometil)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **18B** de **25C**.

25 y **26**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3.**

Se obtuvieron el primer isómero en eluir **25**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (14,9 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 12,80 %), y el segundo isómero en eluir **26**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (13,6 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 11,68 %).

25, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,63 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 3H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,21 - 6,97 (m, 4H), 6,21 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).
MS ESI m/z 511,2 $(M+H)^+$.

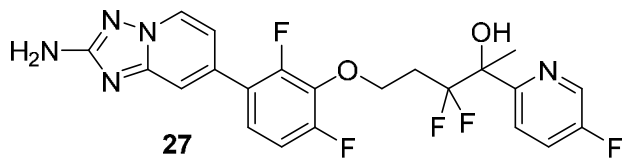
Ejemplo 26: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-(difluorometil)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)



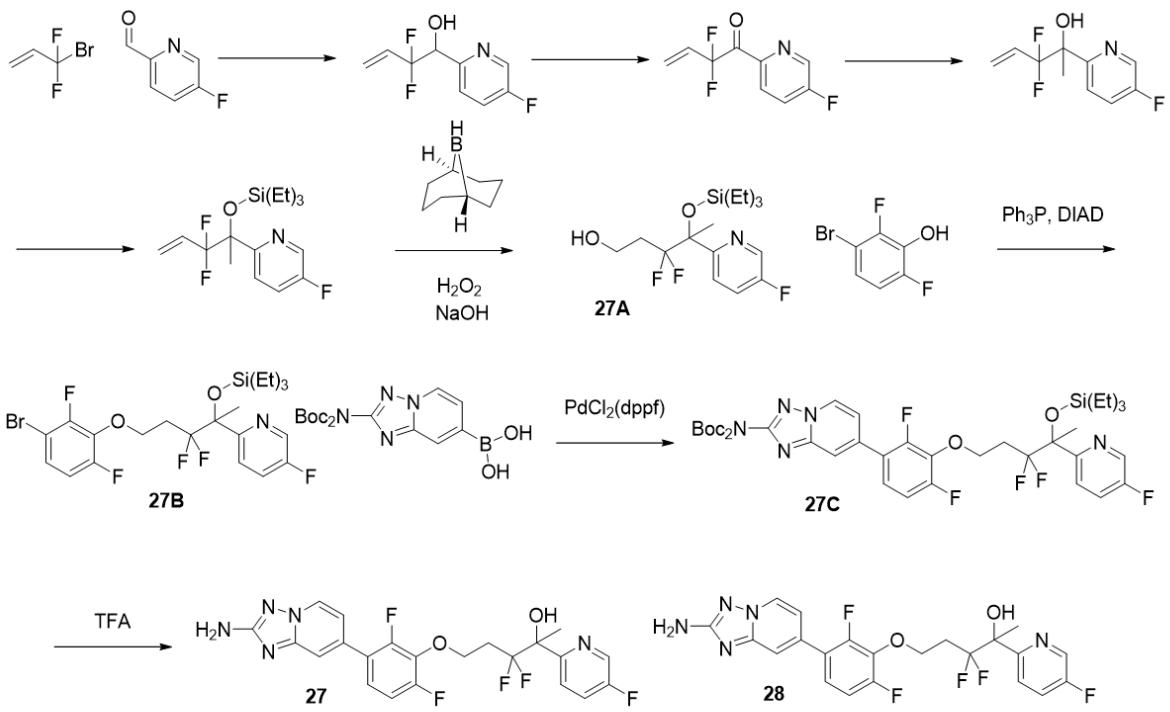
26

26, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 3H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,22 - 6,99 (m, 4H), 6,19 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 1,61 (s, 3H).
MS ESI m/z 511,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 27: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)pentan-2-ol (enantiómero 1)

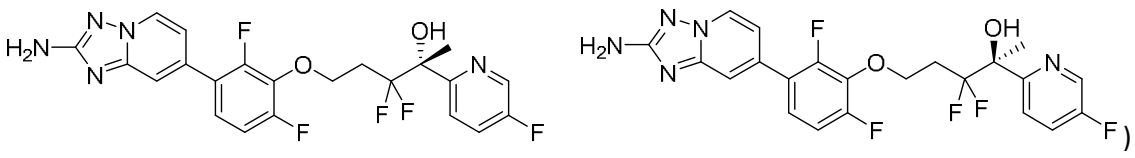


27



enantiómero 1 y 2

(Los 2 enantiómeros no asignados son:



27A: 3,3-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol:

A una solución de 2-(3,3-difluoro-2-((trietilsilil)oxi)pent-4-en-2-il)-5-fluoropiridina (480 mg, 1,448 mmol) en THF (6 ml) se añadió lentamente 9-BBN (14,48 ml, 7,24 mmol) a

temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron otros 2 eq. de 9-BBN. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. A los 0 °C, se añadió NaOH (3,86 ml, 11,59 mmol) seguido de la adición gota a gota de H_2O_2 (1,183 ml, 11,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y se extrajo con Et_2O 2x. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g, hexanos-EtOAc al 15 %) para obtener 3,3-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol crudo (400 mg, 1,145 mmol, rendimiento del 79 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,84 (m, 3H), 0,97 - 0,94 (m, 9H), 0,70 - 0,61 (m, 6H).

MS ESI m/z 350,2 $(M+H)^+$.

27B: 2-(5-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-((trietilsilil)oxi)pentan-2-il)-5-fluoropiridina se preparó de manera similar a **8A** de **27A** y 3-bromo-2,6-difluorofenol.

27C: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **18B** de **27B** y **B1**.

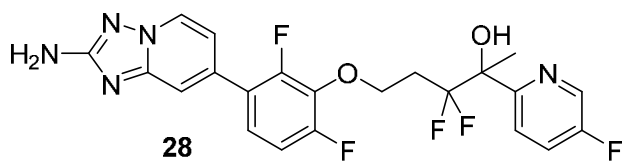
27 y **28**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3.**

Se obtuvieron el primer isómero en eluir **27**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)pentan-2-ol (12,5 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 16,42 %), y el segundo isómero en eluir **28**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)pentan-2-ol (12,4 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 16,26 %).

27, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (td, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,62 (s, 3H)

MS ESI m/z 480,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 28: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)pentan-2-ol (enantiómero 2)

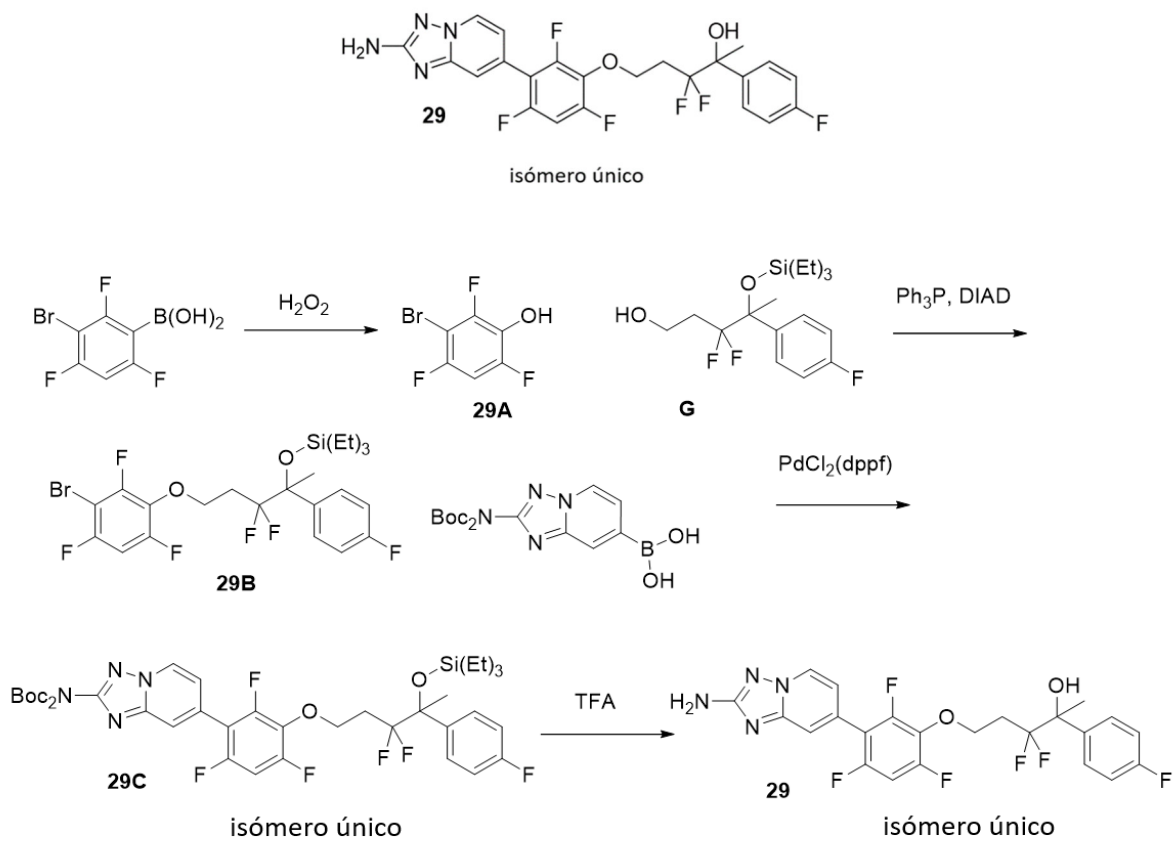


28

28, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (td, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,02 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 2H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,62 (s, 3H).

MS ESI m/z 480,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4,6-trifluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero único)



29A: 3-bromo-2,4,6-trifluorofenol:

A una solución de ácido (3-bromo-2,4,6-trifluorofenil)borónico (200 mg, 0,785 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió H_2O_2 (0,241 ml, 2,355 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 20 %) para obtener 3-bromo-2,4,6-trifluorofenol (150 mg, 0,661 mmol, rendimiento del 84 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 6,86 (ddd, J = 10,3, 8,1, 2,4 Hz, 1H), 5,10 (br s, 1H).

29B: ((5-(3-bromo-2,4,6-trifluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano se preparó de manera similar a **8A** usando **29A** y el enantiómero único **G**.

29C: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2,4,6-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **18B** de **29B** y **B1**.

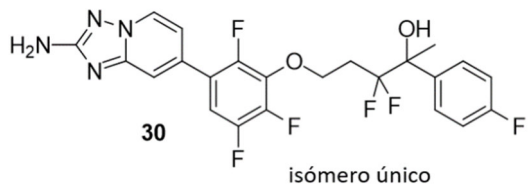
29: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4,6-trifluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se preparó de manera similar a **1.**

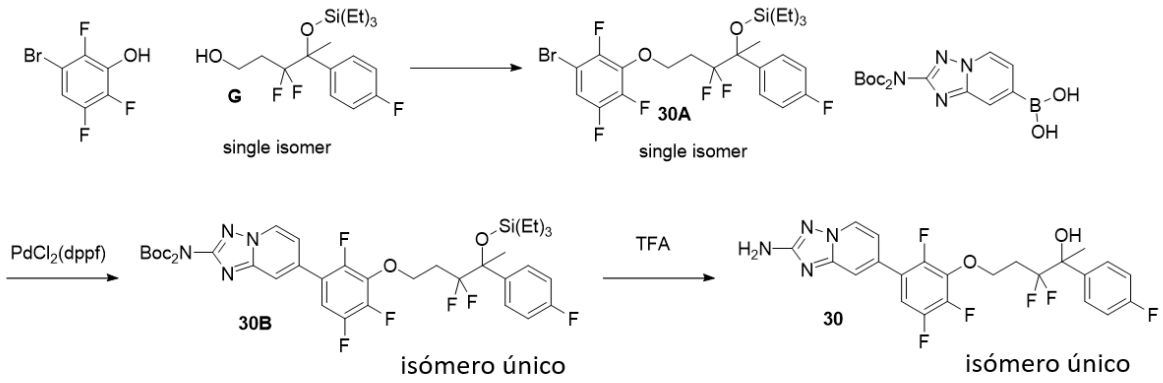
Se obtuvo 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4,6-trifluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (47 mg, 0,095 mmol, rendimiento del 59,1 %).

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (br t, J = 10,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,96 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 2H), 2,49 - 2,35 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

MS ESI m/z 497,1 $(M+H)^+$

Ejemplo 30: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,5,6-trifluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero único)





30A: ((5-(3-bromo-2,5,6-trifluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano se preparó de manera similar a **8A** utilizando el enantiómero único **G** y 3-bromo-2,5,6-trifluorofenol.

30B: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)-oxi)pentil)oxi)-2,4,5-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **18B** de **30A** y **B1**.

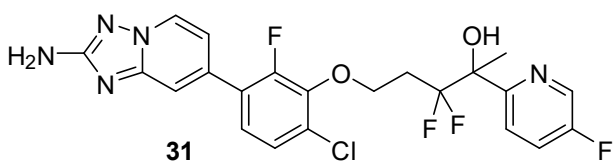
30: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,5,6-trifluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se preparó de manera similar a **1.**

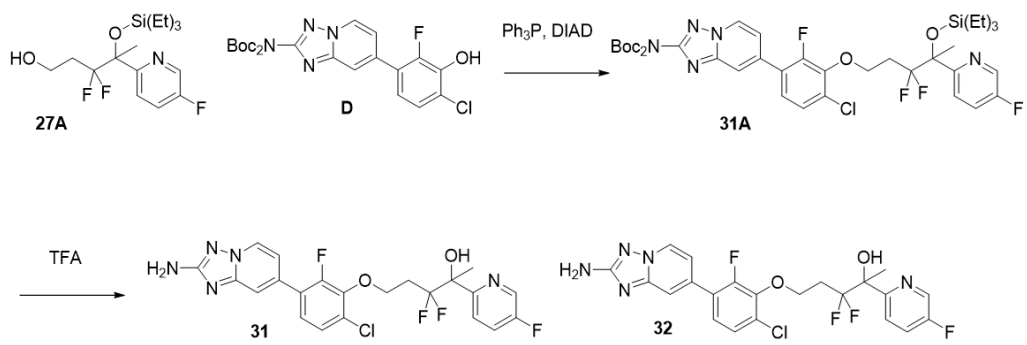
Se obtuvo 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,5,6-trifluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (49,7 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 79 %).

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 4H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,39 - 4,29 (m, 2H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,17 - 2,03 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

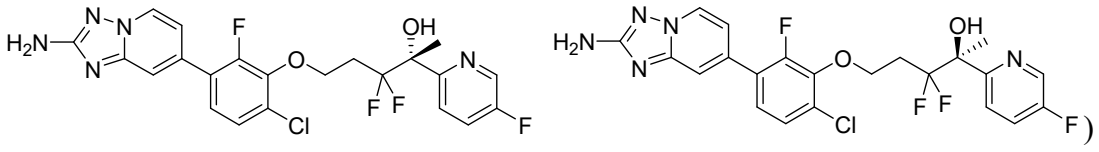
MS ESI m/z 497,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)pentan-2-ol (enantiómero 1)





(Los 2 enantiómeros no asignados son:

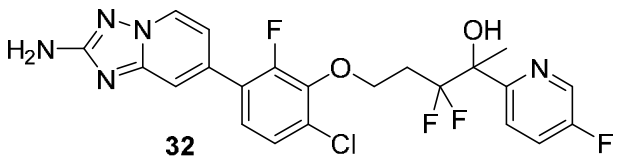


31A: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-3-((3,3-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **2A** de **27A** y **D**.

31 y **32: l**os dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3.**

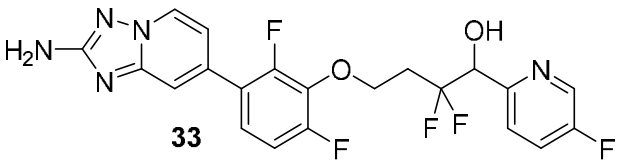
31, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,04 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 2,59 - 2,47 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 1,64 (s, 3H).
MS ESI m/z 496,1 $(M+H)^+$.

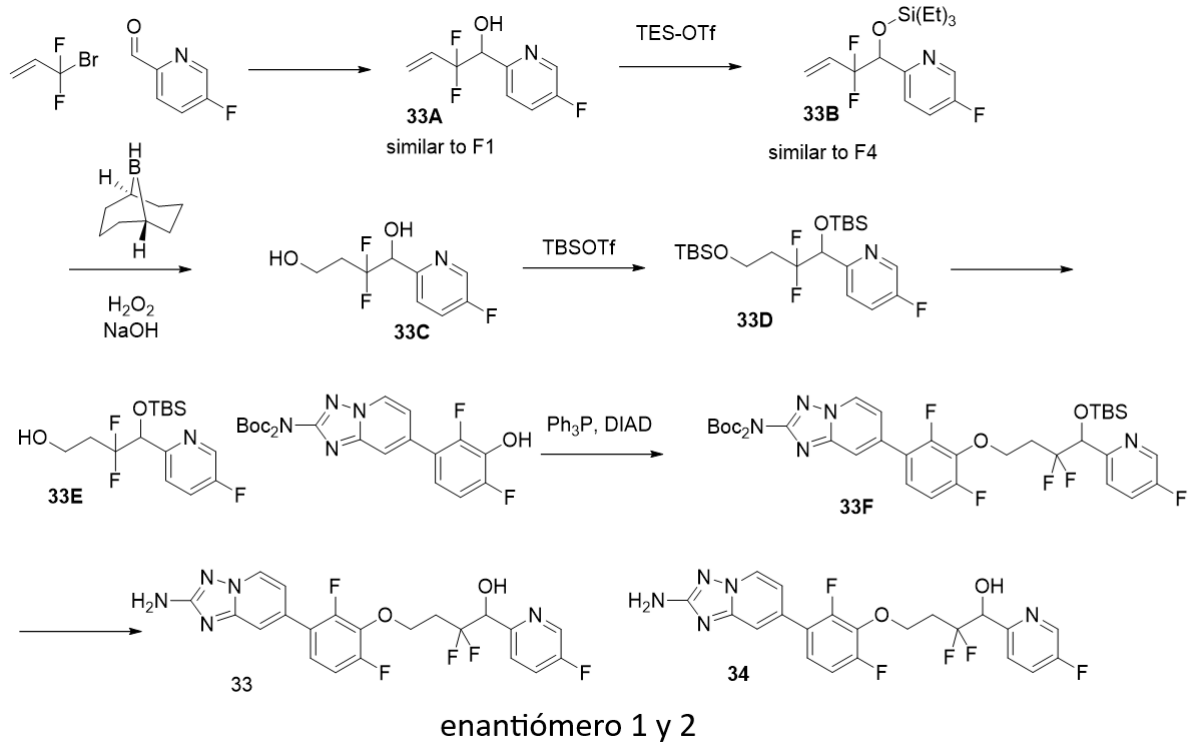
Ejemplo 32: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(5-fluoropiridin-2-il)pentan-2-ol (enantiómero 2)



32, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,04 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 2,60 - 2,46 (m, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 1H), 1,64 (s, 3H).
MS ESI m/z 496,1 $(M+H)^+$.

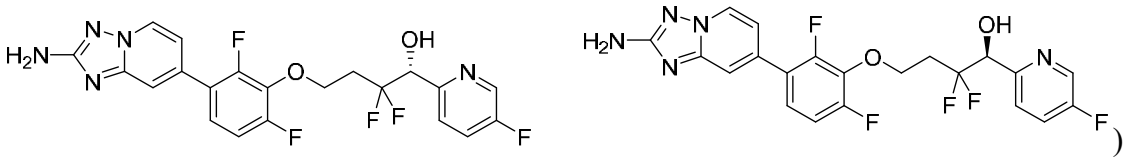
Ejemplo 33: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(5-fluoropiridin-2-il)butan-1-ol (enantiómero 1)





enantiómero 1 y 2

(Los 2 enantiómeros no asignados son:



)

33A: 2,2-difluoro-1-(5-fluoropiridin-2-il)but-3-en-1-ol se preparó de manera similar a **F1** de 5-fluoropicolinaldehído y 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno.

33B: 2-(2,2-difluoro-1-((trietilsilil)oxi)but-3-en-1-il)-5-fluoropiridina se preparó de manera similar a **F4.**

33C: 2,2-difluoro-1-(5-fluoropiridin-2-il)butano-1,4-diol se preparó de manera similar a **27A**, pero el TES se desprotegió durante la reacción.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,49 - 8,46 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 5,14 (br d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,96 (br d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 2,67 - 2,45 (m, 1H), 2,44 - 2,43 (m, 1H), 2,36 (ddddd, J = 18,3, 16,8, 15,2, 6,9, 5,0 Hz, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H).

MS ESI m/z 221,8 $(M+H)^+$.

33D: 2-(6,6-difluoro-2,2,3,3,10,10,11,11-octametil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-5-il)-5-fluoropiridina:

A una solución de 2,2-difluoro-1-(5-fluoropiridin-2-il)butano-1,4-diol (290 mg, 1,311 mmol) en DCM (6 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (1040 mg, 3,93 mmol) seguido lentamente de 2,6-lutidina (4,72 mmol, 506 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g, hexanos-EtOAc al 20 %) para obtener 2-(6,6-difluoro-2,2,3,3,10,10,11,11-octametil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-5-il)-5-fluoropiridina (520 mg, 1,156 mmol, rendimiento del 88 %).

MS ESI m/z 450,7 $(M+H)^+$.

33E: 4-((*terc*(-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)butan-1-ol:

Se agitó una solución de 2-(6,6-difluoro-2,2,3,3,10,10,11,11-octametil-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-5-il)-5-fluoropiridina (520 mg, 1,156 mmol) en AcOH (4 ml)/H_2O (2 ml)/THF (1 ml) a 30 ºC durante 6 h. La TLC mostró que se consumió SM y no se detectó diol. La

mezcla se concentró. Se añadió EtOAc, se extrajo con $NaHCO_3$ 3x/agua y agua, se secó sobre $Na_2SO_4/NaHCO_3$ y luego se concentró para obtener 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)butan-1-ol limpio (380 mg, 1,133 mmol, rendimiento del 98 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,43 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 7,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 2,99 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,24 - 2,02 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), -0,02 (s, 3H).

MS ESI m/z 336,1 $(M+H)^+$.

33F: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-(4-((*terc*(-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluoro-4-(5-fluoropiridin-2-il)butoxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **2A** de **33E** y (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2,4-difluoro-3-hidroxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo.

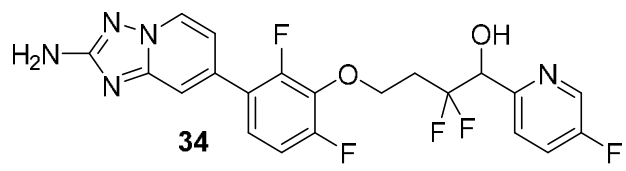
33 y **34**: los dos enantiómeros de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(5-fluoropiridin-2-il)butan-1-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3.**

Se obtuvieron el primer isómero en eluir como **33**, 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(5-fluoropiridin-2-il)butan-1-ol (6,7 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 6,24 %), y el segundo isómero en eluir como **34**, 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(5-fluoropiridin-2-il)butan-1-ol (7,2 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 6,41 %).

33: RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,29 (br t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,03 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,98 - 4,90 (m, 1H), 4,38 (br t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,61 - 2,41 (m, 2H).

MS ESI m/z 466,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 34: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(5-fluoropiridin-2-il)butan-1-ol (enantiómero 1)

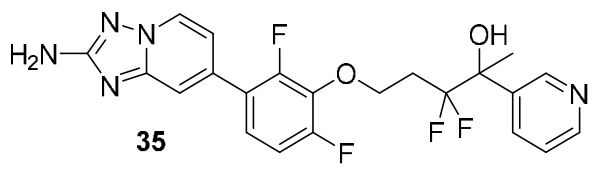


34

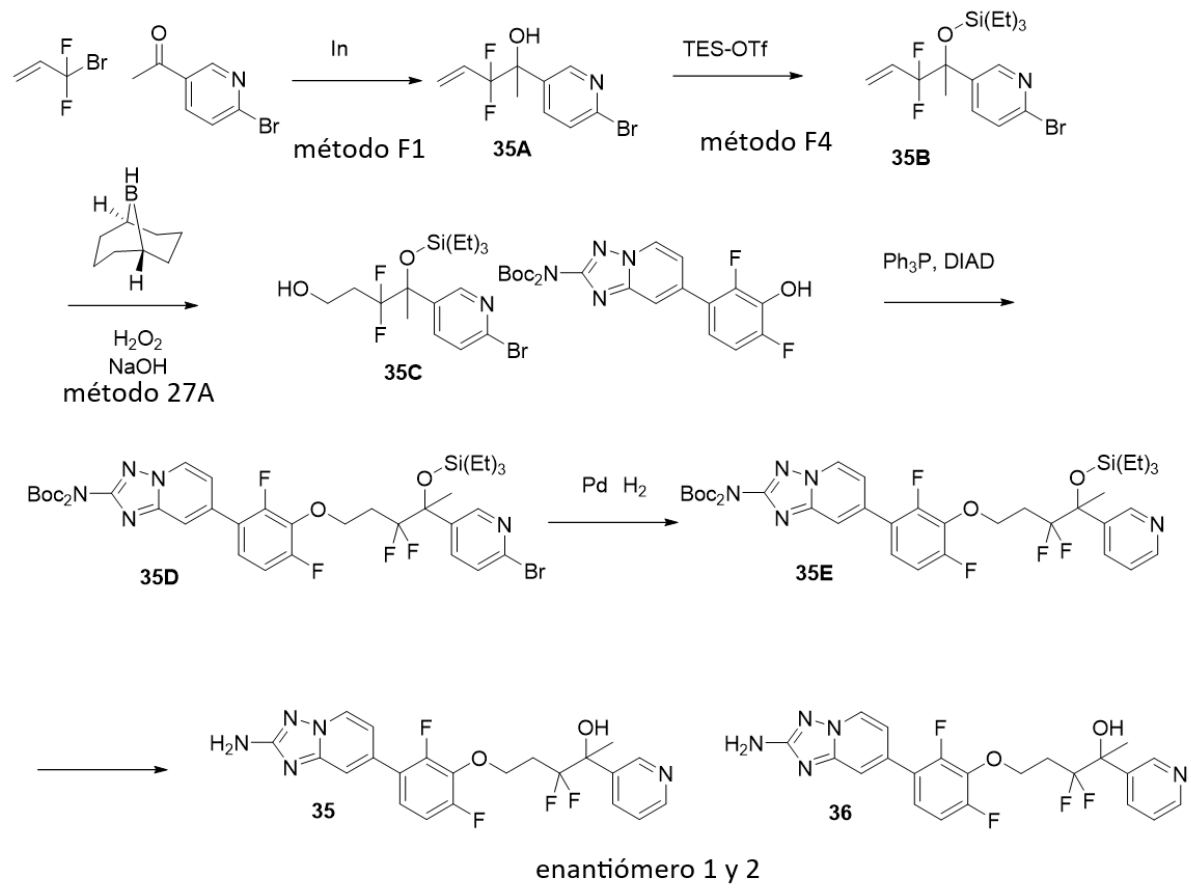
34, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 7,28 (br t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,04 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,98 - 4,90 (m, 1H), 4,38 (br t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,58 - 2,42 (m, 2H).

MS ESI m/z 466,1 $(M+H)^+$.

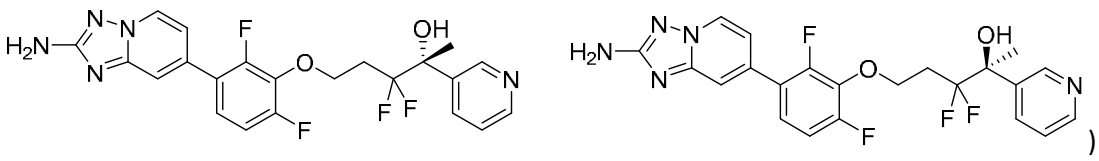
Ejemplo 35: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(piridin-3-il)pentan-2-ol (enantiómero 1)



35



(Los 2 enantiómeros no asignados son:


)

35A: 2-(6-bromopiridin-3-il)-3,3-difluoropent-4-en-2-ol se preparó de manera similar a **F1** utilizando 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno y 1-(6-bromopiridin-3-il)etan-1-ona.

35B: 2-bromo-5-(3,3-difluoro-2-((trietilsilil)oxi)pent-4-en-2-il)piridina se preparó de manera similar a **F4** de **35A**.

35C: 4-(6-bromopiridin-3-il)-3,3-difluoro-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol se preparó de manera similar a **27A.**

MS ESI m/z 410,1 $(M+H)^+$.

35D: (7-(3-((4-(6-bromopiridin-3-il)-3,3-difluoro-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **2A.**

MS ESI m/z 854,3 $(M+H)^+$.

35E: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-(piridin-3-il)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo: a una solución de **35D** (75 mg, 0,088 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió Pd-C (46,7 mg, 0,044 mmol) bajo N2. Se añadieron unas gotas de TFA. La mezcla se agitó bajo un globo de H2 a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró el Pd/C. El filtrado se concentró para obtener un **35E** crudo (68 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 100 %), que se utilizó para el siguiente paso.

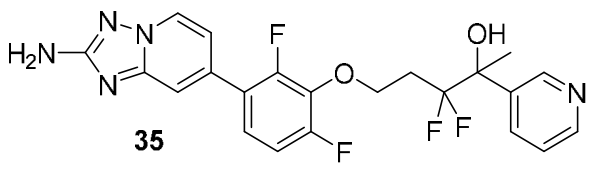
35 y **36**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(piridin-3-il)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3.**

Se obtuvieron el primer pico de elución **35** , 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(piridin-3-il)pentan-2-ol (3 mg, 6,45 µmol, rendimiento del 7,36 %), y el segundo pico de elución **36**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(piridin-3-il)pentan-2-ol (1,9 mg, 4,07 µmol, rendimiento del 4,65 %).

35, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,60 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,91 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,02 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 1,64 (s, 3H).

MS ESI m/z 462,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 36: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(piridin-3-il)pentan-2-ol (enantiómero 2)

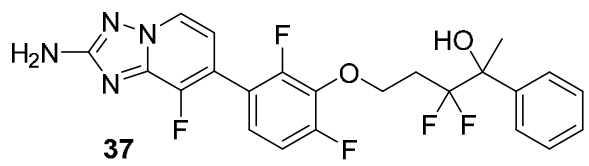


35

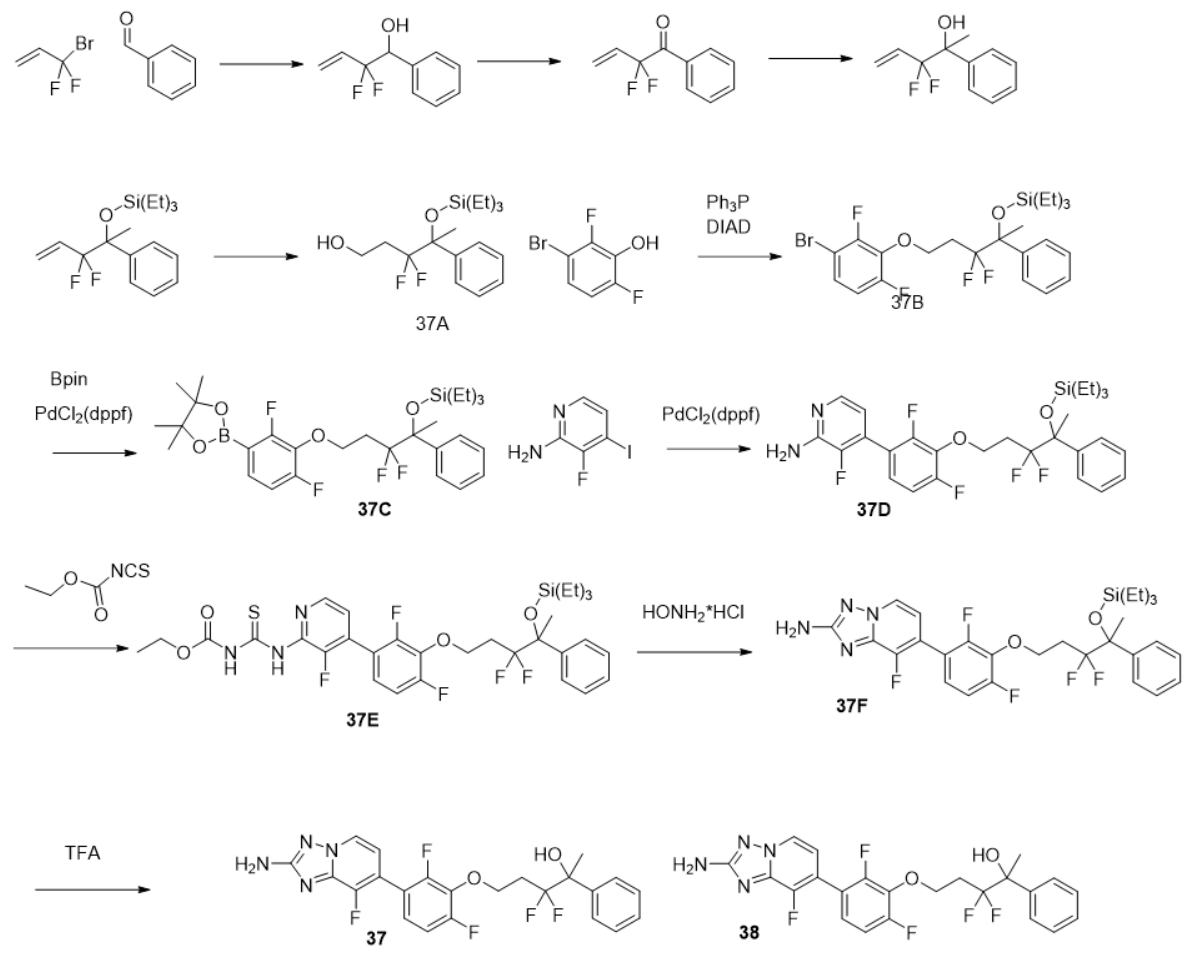
36, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,52 - 8,50 (m, 1H), 7,91 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,02 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,34 - 4,25 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,64 (s, 3H).

MS ESI m/z 462,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 37: 5-(3-(2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol (enantiómero 1)

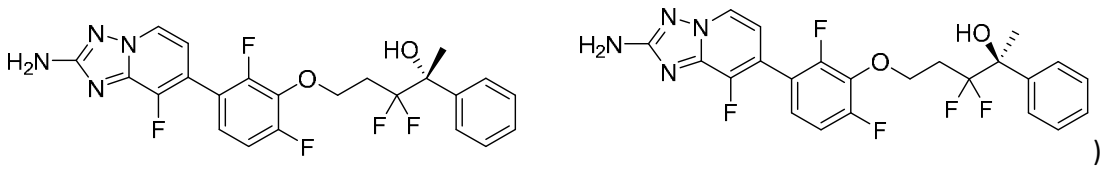


37



enantiómero 1 y 2

(Los 2 enantiómeros no asignados son:



)

37A: 3,3-difluoro-4-fenil-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol se preparó de manera similar al intermedio **F.**

37B: ((5-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-il)oxi)trietilsilano se preparó de manera similar a **8A.**

37C: ((5-(2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-il)oxi)trietilsilano:

Una mezcla de ((5-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-il)oxi)trietilsilano (171 mg, 0,328 mmol), bis(pinacolato)diboro (92 mg, 0,361 mmol), acetato de potasio (97 mg, 0,984 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (26,8 mg, 0,033 mmol) en dioxano (1 ml) se purgó con nitrógeno, se selló y se agitó a 100 ºC durante 3 h. El material se utilizó directamente en el siguiente paso.

37D: 4-(3-((3,3-difluoro-4-fenil-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-3-fluoropiridin-2-amina:

Una mezcla de ((5-(2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-il)oxi)trietilsilano (186 mg, 0,328 mmol) (**37C**), 3-fluoro-4-yodopiridin-2-amina (86 mg, 0,361 mmol), fosfato de potasio tribásico anhidro, 99 % (0,492 ml, 0,984 mmol) (2,0 M) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (26,8 mg, 0,033 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó a 80 ºC durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 y

se filtró. La solución orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 24 g, hasta EtOAc al 80 % en hexano) para obtener el producto deseado de 4-(3-((3,3-difluoro-4-fenil-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-3-fluoropiridin-2-amina (123 mg, 0,223 mmol, rendimiento del 67,9 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,39 - 7,26 (m, 3H), 7,08 - 6,93 (m, 2H), 6,66 - 6,58 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,35 (td, J = 9,4, 6,0 Hz, 1H), 4,25 (td, J = 9,4, 5,8 Hz, 1H), 2,69 - 2,47 (m, 1H), 2,15 - 1,97 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 0,75 - 0,62 (m, 6H).

RMN ^{19}F (470 MHz, cloroformo-d) δ -108,20 - -110,79 (m, 1F), -113,08 (br d, J = 241,6 Hz, 1F), -126,06 (d, J = 10,6 Hz, 1F), -127,14 (dd, J = 19,1, 10,6 Hz, 1F), -142,35 (d, J = 19,1 Hz, 1F).

MS ESI m/z 553,4 $(M+H)^{+}$.

37E: se cargó un vial de reacción de 20 ml con una barra agitadora y 4-(3-((3,3-difluoro-4-fenil-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-3-fluoropiridin-2-amina (123 mg, 0,223 mmol). Se evacuó el matraz y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de dioxano (0,5 ml), DCM (0,500 ml) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,039 ml, 0,334 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadieron otros 0,010 ml de reactivo y la reacción continuó durante otras 20 h. La LCMS mostró una conversión completa. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante FCC hasta un 80 % de EtOAc/hexano para obtener el producto deseado (130 mg, 85 %) como un aceite amarillo claro.

MS ESI m/z 684,6 $(M+H)^{+}$.

37F: 7-(3-((3,3-difluoro-4-fenil-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina:

Se cargó un matraz de 250 ml con una barra agitadora, se añadió **37E** crudo (130 mg, 0,190 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (66,1 mg, 0,951 mmol). Se evacuó el matraz y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de etanol (1267 µl) y DIPEA (100 µl, 0,570 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego a 80 °C durante 3 h. Se eliminaron los volátiles y el residuo se utilizó directamente en el paso de desprotección.

MS ESI m/z 593,4 $(M+H)^{+}$.

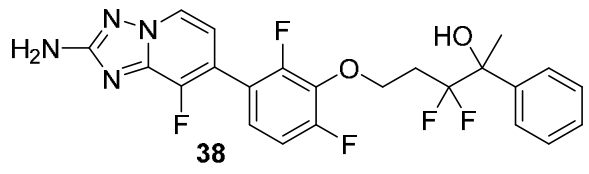
37 y **38**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3.**

37 (26,6 mg, 29 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,53 (br d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 6,90 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,35 - 4,18 (m, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,16 - 1,99 (m, 1H), 1,60 (s, 3H);

RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -106,69 - -109,03 (m, 1F), -110,51 - -112,21 (m, 1F), -125,36 - -127,27 (m, 1F), -127,48 - -128,97 (m, 1F), -134,06 - -136,18 (m, 1F).

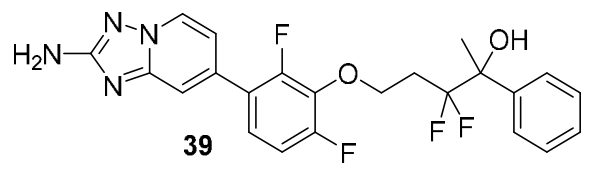
MS ESI m/z 479,2 $(M+H)^{+}$.

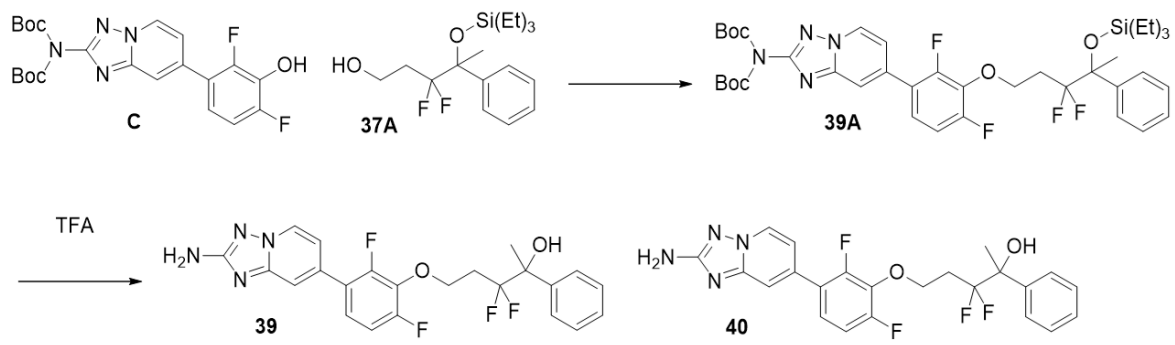
Ejemplo 38: 5-(3-(2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol (enantiómero 2)



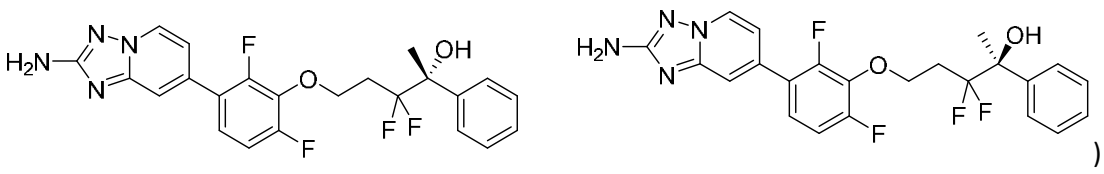
38 (30,5 mg, 34 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,53 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,53 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 3H), 6,90 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,33 - 4,18 (m, 2H), 2,49 - 2,36 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,60 (s, 3H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -107,12 - -109,24 (m, 1F), -110,72 - -112,42 (m, 1F), -126,42 (br d, J = 8,7 Hz, 1F), -128,03 (br s, 1F), -135,07 (br s, 1F).
MS ESI m/z 479,2 (M+H)$^{+}$.

Ejemplo 39: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol (enantiómero 1)



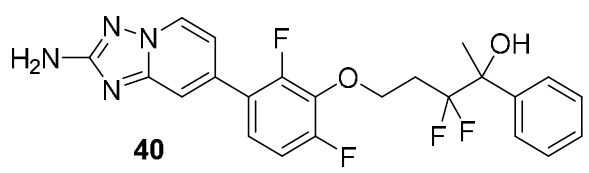


(Los 2 enantiómeros no asignados son:


)

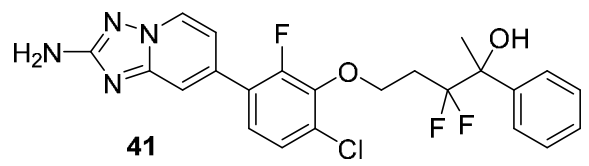
39A: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-((3,3-difluoro-4-fenil-4-((trietilsilil)oxi)-pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **8A** usando **C** y **37A** como materiales de partida.
39 y **40**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3.**
39 (74,7 mg, 40 %, con TFA): RMN ^{1}H (499 MHz, METANOL-d$_4$) δ 8,49 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,59 (br d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,23 (td, J = 9,3, 6,0 Hz, 1H), 2,57 - 2,39 (m, 1H), 2,17 - 1,99 (m, 1H), 1,67 (s, 3H).
RMN ^{19}F (470 MHz, metanol-d$_4$) δ -109,65 (br d, J = 248,0 Hz, 1F), -113,95 (br d, J = 248,0 Hz, 1F), -128,22 (br s, 1F), -132,69 (br d, J = 8,5 Hz, 1F) (contiene TFA).
MS ESI m/z 479,2 (M+H)$^{+}$.

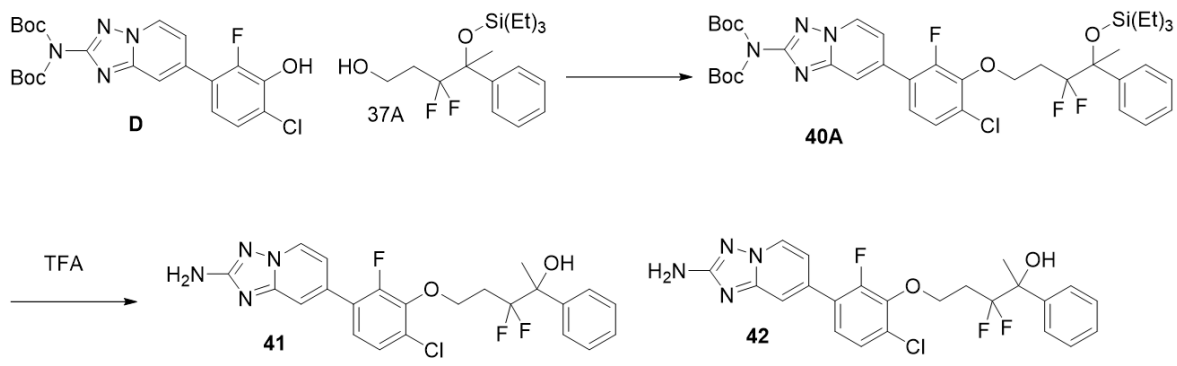
Ejemplo 40: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol (enantiómero 2)



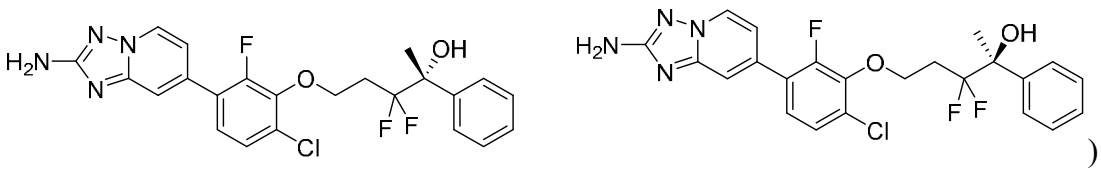
40 (45,9 mg, 24 %): RMN ^{1}H (499 MHz, metanol-d$_4$) δ 8,51 - 8,44 (m, 1H), 7,59 (br d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,48 (br s, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,22 (td, J = 9,1, 5,9 Hz, 1H), 2,56 - 2,39 (m, 1H), 2,16 - 2,00 (m, 1H), 1,67 (s, 3H);
RMN ^{19}F (470 MHz, metanol-d$_4$) δ -109,62 (br d, J = 248,0 Hz, 1F), -112,35 - -114,95 (m, 1F), -128,27 (br d, J = 10,6 Hz, 1F), -132,71 (br d, J = 10,6 Hz, 1F) (no TFA).

Ejemplo 41: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol (enantiómero 1)





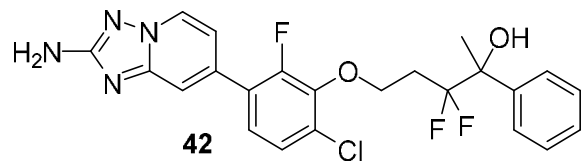
(Los 2 enantiómeros no asignados son:


)

41 y **42**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol se prepararon de manera similar a **39** y **40** usando **D** y **37A** como materiales de partida.

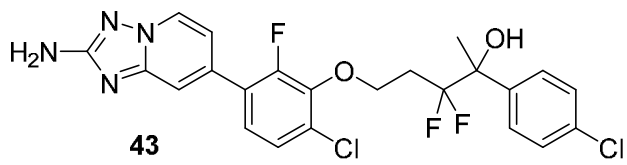
41 (16,3 mg, 17 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,82 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (br d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,61 (s, 3H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -106,91 - -109,03 (m, 1F), -111,33 (br d, *Yo*=244,5 Hz, 1F), -130,73 (s, 1F).
MS ESI m/z 477,1 $(M+H)^+$.

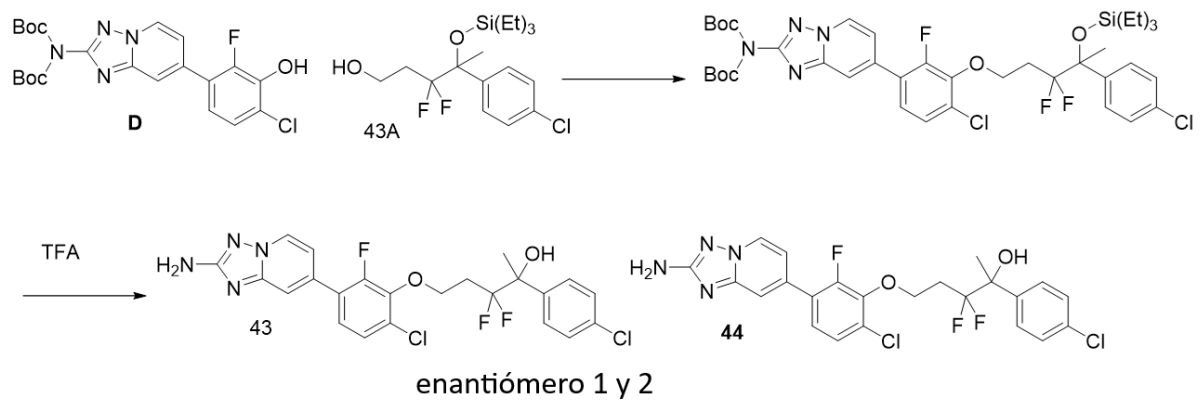
Ejemplo 42: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol (enantiómero 2)



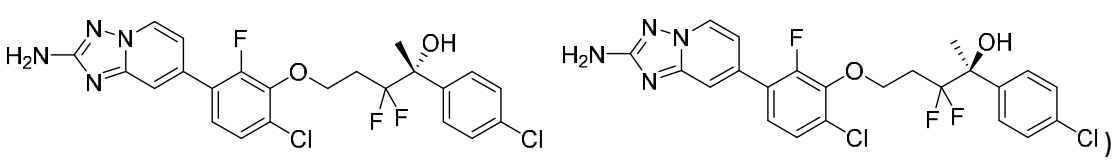
42 (16,5 mg, 17 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,81 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (br d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,27 (m, 4H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 1,61 (s, 3H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -108,03 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -111,33 (br d, J = 242,8 Hz, 1F), -130,72 (s, 1F).
MS ESI m/z 477,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 43: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-(4-clorofenil)-3,3-difluoropentan-2-ol (enantiómero 1)





(Los 2 enantiómeros no asignados son:

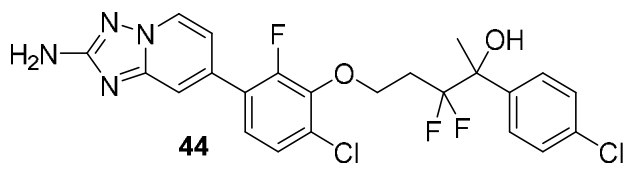


43A: 4-(4-clorofenil)-3,3-difluoro-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol se preparó de manera similar a **F**.

43 y **44**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-(4-clorofenil)-3,3-difluoropentan-2-ol se prepararon de manera similar a **39** y **40** usando **D** y **43A** como materiales de partida.

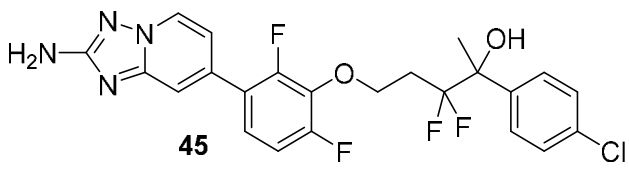
43 (8,4 mg, 27 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,45 - 7,38 (m, 4H), 7,04 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,25 (br s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,31 - 4,16 (m, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 1H), 1,60 (s, 3H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -107,12 - -109,03 (m, 1F), -111,12 (br d, J = 246,2 Hz, 1F), -130,96 (s, 1F).
MS ESI m/z 511,1 $(M+H)^+$.

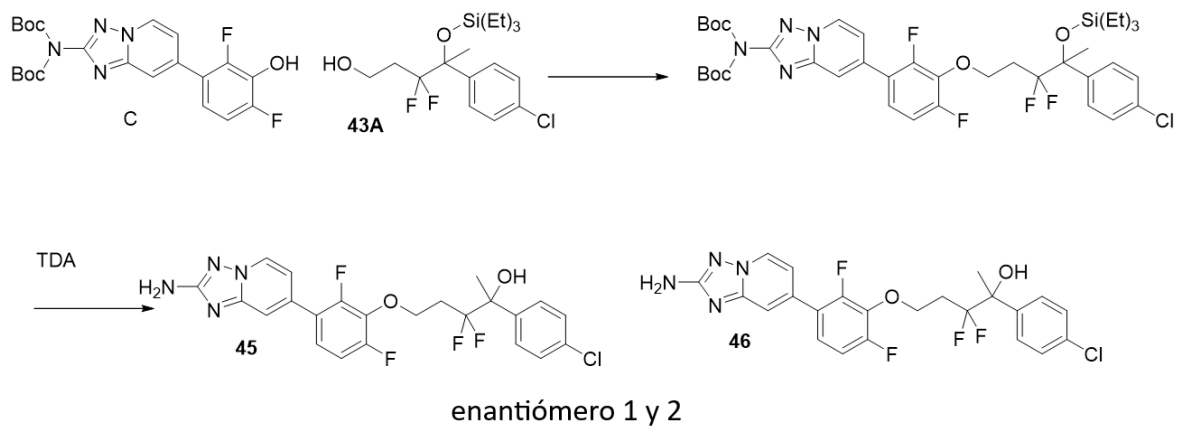
Ejemplo 44: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-(4-clorofenil)-3,3-difluoropentan-2-ol (enantiómero 1)



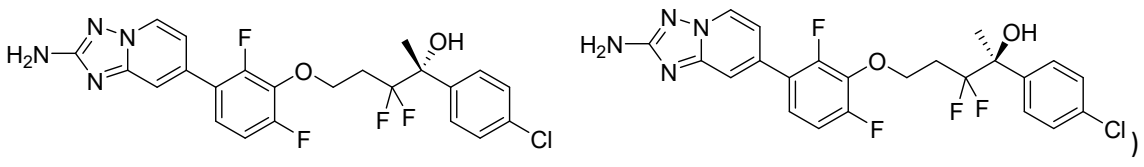
44 (7,8 mg, 25 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,47 - 7,37 (m, 4H), 7,04 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,25 (br d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,30 - 4,16 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,60 (s, 3H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -107,12 - -109,03 (m, 1F), -111,12 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -130,96 (s, 1F).
MS ESI m/z 511,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 45: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-(4-clorofenil)-3,3-difluoropentan-2-ol (enantiómero 1)



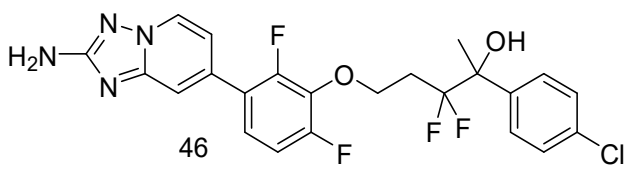


(Los 2 enantiómeros no asignados son:


)

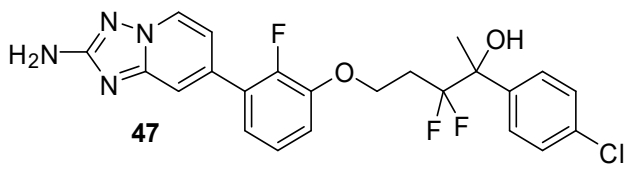
45 y **46**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-(4-clorofenil)-3,3-difluoropentan-2-ol se prepararon de manera similar a **39** y **40** usando **C** y **43A** como materiales de partida.
45 (11,0 mg, 27 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,54 (br d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,25 (br t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,02 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,34 - 4,21 (m, 2H), 2,49 - 2,36 (m, 1H), 2,17 - 2,01 (m, 1H), 1,59 (s, 3H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -107,33 - -109,24 (m, 1F), -111,21 (br d, J = 246,2 Hz, 1F), -127,20 (br d, J = 8,7 Hz, 1F), -131,22 (br d, J = 8,7 Hz, 1F).
MS ESI m/z 495,1 $(M+H)^+$.

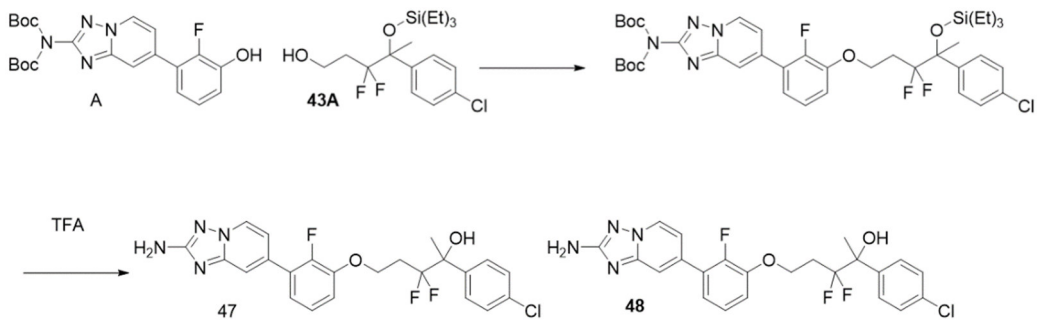
Ejemplo 46: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-(4-clorofenil)-3,3-difluoropentan-2-ol (enantiómero 2)



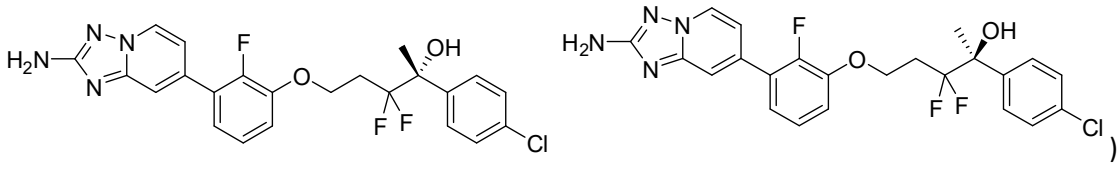
46 (10,8 mg, 26 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,61 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,55 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 7,26 (br t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,02 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,23 (br s, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,36 - 4,22 (m, 2H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 1,60 (s, 3H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -107,12 - -109,24 (m, 1F), -111,21 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -127,28 (br d, J = 8,7 Hz, 1F), -131,17 (br d, J = 8,7 Hz, 1F).
MS ESI m/z 495,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 47: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2-(4-clorofenil)-3,3-difluoropentan-2-ol (enantiómero 1)



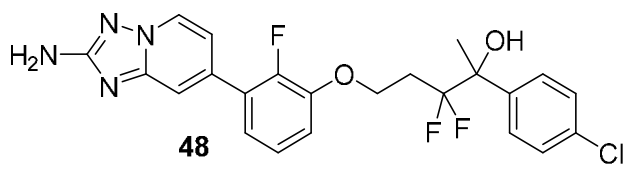


(Los 2 enantiómeros no asignados son:


)

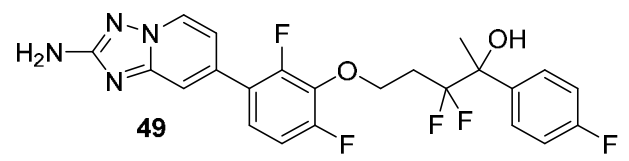
47 y **48**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2-(4-clorofenil)-3,3-difluoropentan-2-ol se prepararon de manera similar a **39** y **40** usando **A** y **43A** como materiales de partida.
47 (8,2 mg, 31 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,59 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,57 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 - 7,13 (m, 3H), 7,03 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,18 - 5,95 (m, 2H), 4,31 - 4,18 (m, 2H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,61 (s, 3H;
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -107,75 - -109,24 (m, 1F), -111,20 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -139,64 (s, 1F).
MS ESI m/z 477,1 $(M+H)^+$.

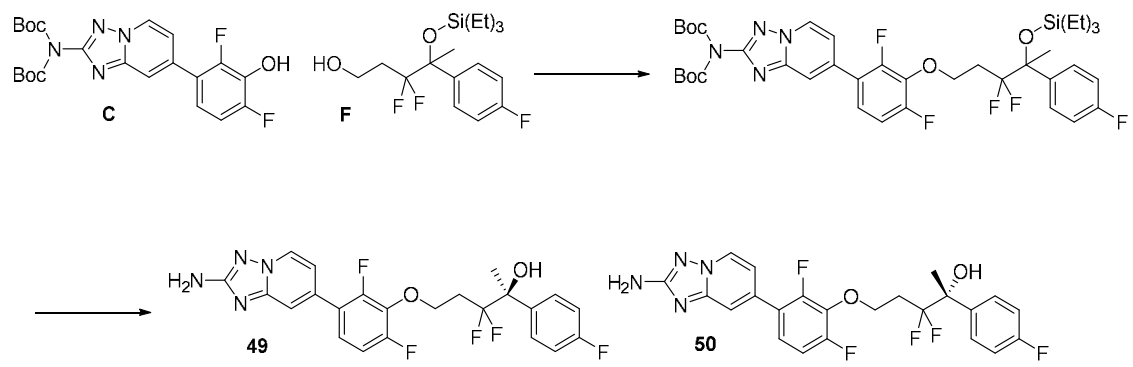
Ejemplo 48: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2-(4-clorofenil)-3,3-difluoropentan-2-ol (enantiómero 2)



48 (8,2 mg, 31 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,58 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,57 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 - 7,13 (m, 3H), 7,03 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 1,60 (s, 3H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -107,33 - -109,66 (m, 1F), -111,21 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -139,65 (s, 1F).
MS ESI m/z 477,1 $(M+H)^+$.

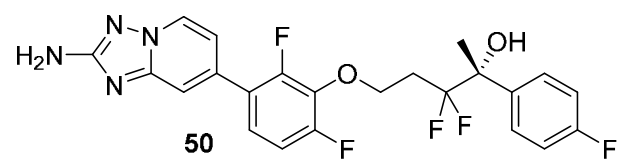
Ejemplo 49: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)





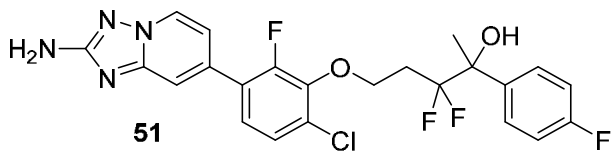
49 y **50**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **39** y **40** usando **C** y **F.**
49 (4,4 mg, 3 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,61 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,57 (br dd, J = 7,8, 6,3 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,18 (br t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,02 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,27 (tdd, J = 17,2, 10,1, 7,0 Hz, 2H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 1,60 (s, 3H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -107,33 - -109,45 (m, 1F), -111,29 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -115,68 (s, 1F), -127,26 (br s, 1F), -131,20 (br d, J = 8,7 Hz, 1F).
MS ESI m/z 479,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 50: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)

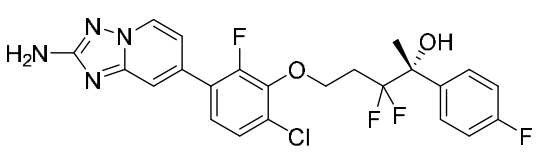


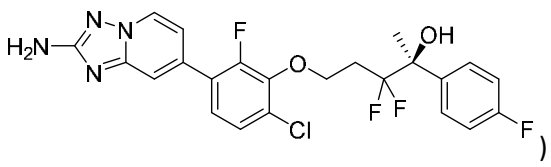
50 (4,3 mg, 3 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,26 (br t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,18 (br t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,02 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,35 - 4,20 (m, 2H), 2,50 - 2,37 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 1H), 1,60 (s, 3H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -107,12 - -109,45 (m, 1F), -111,29 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -115,66 (s, 1F), -127,21 (br d, J = 8,7 Hz, 1F), -131,23 (br d, J = 8,7 Hz, 1F).
MS ESI m/z 479,2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 51: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)



(Los 2 enantiómeros no asignados son:

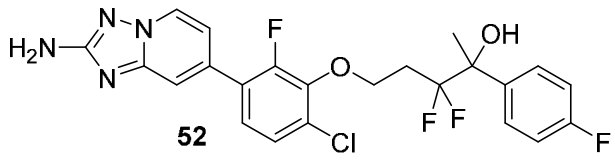




)

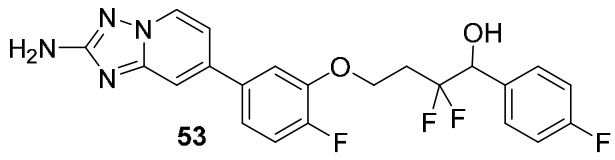
51 y **52**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **39** y **40** usando **D** y **F.**
51, RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,11 (dt, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,74 (s, 3H).
MS ESI m/z 495,1 (M+H)$^+$.

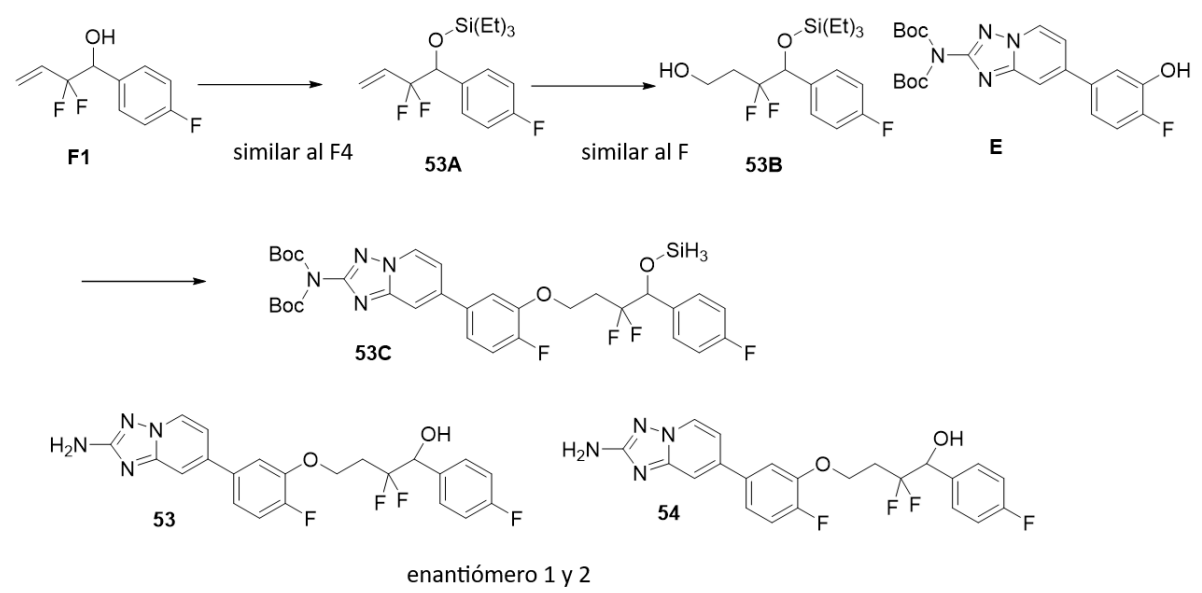
Ejemplo 52: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)



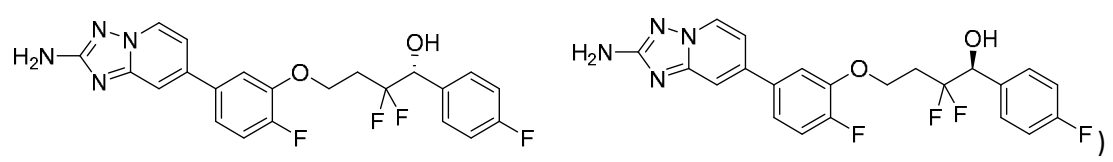
52, RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,39 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 4,36 - 4,23 (m, 2H), 2,65 - 2,51 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,75 (s, 3H).
MS ESI m/z 495,2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 53: 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (enantiómero 1)





(Los 2 enantiómeros no asignados son:


)

53A: ((2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-il)oxi)trietilsilano se preparó de manera similar a **F4** a partir de 2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol.

53B: 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)butan-1-ol se preparó de manera similar a **F** de **53A**.

53C: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-(3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)butoxi)-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **2A** de **53B** y **E**.

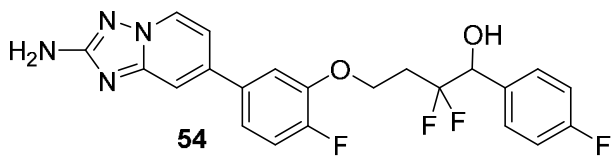
53 y **54**: los dos enantiómeros de 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol se prepararon de manera similar a **39** y **40**.

53 (5,5 mg, rendimiento del 22 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,56 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 4,40 (br t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,49 - 2,30 (m, 2H);

RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -104,78 - -106,69 (m, 1F), -109,19 (br d, J = 246,2 Hz, 1F), -114,46 (s, 1F), -134,69 (s, 1F).

MS ESI m/z 447,1 $(M+H)^+$.

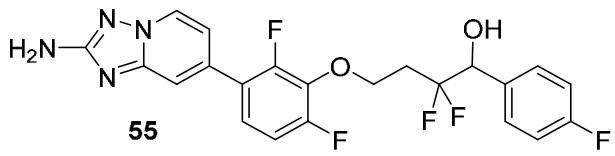
Ejemplo 54: 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (enantiómero 2)

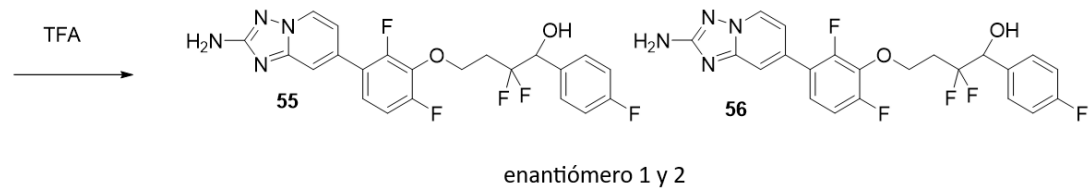


54 (5,7 mg, rendimiento del 23 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (br dd, J = 8,2, 5,8 Hz, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 6,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,99 - 4,88 (m, 1H), 4,41 (br t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,48 - 2,28 (m, 2H);

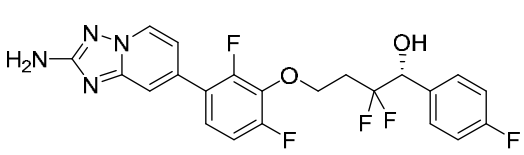
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -105,64 (br d, J = 248,0 Hz, 1F), -109,18 (br d, J = 246,2 Hz, 1F), -114,47 (s, 1F), -134,71 (s, 1F).
MS ESI m/z 447,1 $(M+H)^+$.

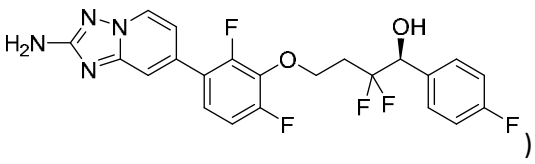
Ejemplo 55: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (enantiómero 1)





(Los 2 enantiómeros no asignados son:

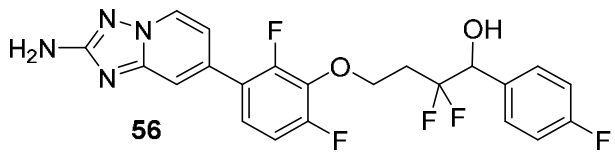




)

55 y **56**: los dos enantiómeros de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol se prepararon de manera similar a **39** y **40** usando **C** y **53B** como materiales de partida.
55 (4,5 mg, rendimiento del 19 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (br dd, J = 7,5, 6,3 Hz, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,28 (br t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (br t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,04 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 4,35 (br t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,49 - 2,28 (m, 2H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -105,39 (br d, J = 246,2 Hz, 1F), -109,29 (br d, J = 248,0 Hz, 1F), -114,48 (s, 1F), -127,17 (br d, J = 8,7 Hz, 1F), -131,16 (br d, J = 8,7 Hz, 1F).
MS ESI m/z 465,1 $(M+H)^+$.

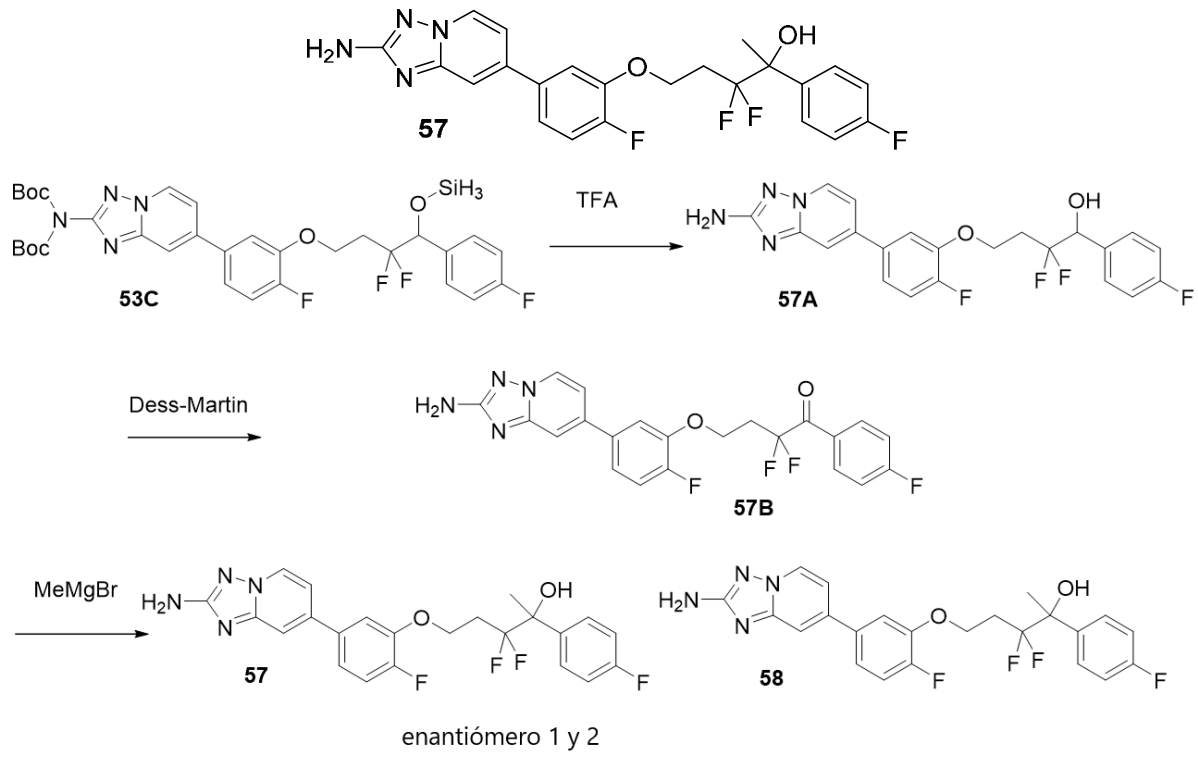
Ejemplo 56: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (enantiómero 2)



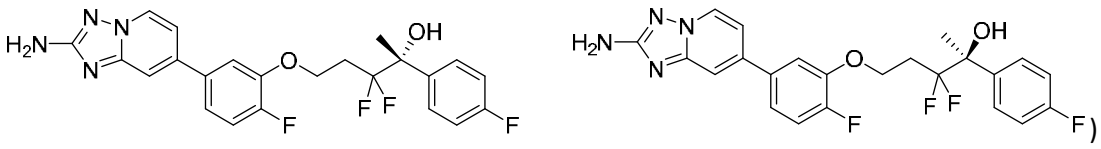
56 (5,0 mg, rendimiento del 21 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,62 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (br dd, J = 7,6, 5,8 Hz, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (br t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,96 - 4,86 (m, 1H), 4,36 (br t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,49 - 2,31 (m, 2H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -105,38 (br d, J =

246,2 Hz, 1F), -109,28 (br d, *J* = 248,0 Hz, 1F), -114,47 (s, 1F), -127,15 (br s, 1F), -131,16 (br d, *J* = 8,7 Hz, 1F).
MS ESI m/z 465,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 57: 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)



(Los 2 enantiómeros no asignados son:


)

57A: 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol:
A una solución de **53C** (352,6 mg, 0,463 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió TFA (1,5 ml, 19,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminaron los volátiles. El producto crudo se sometió a la siguiente reacción.
MS ESI m/z 447,4 $(M+H)^+$.
57B: 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona:
Se agitó una solución de 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (182 mg, 0,408 mmol) y periodinano de Dess-Martin (259 mg, 0,612 mmol) en un matraz de 50 ml en CH2Cl2 (3 m) a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió más DMP (0,5 eq.) y la reacción continuó durante otra 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con tiofulfito de sodio y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na2SO4 y se concentró hasta obtener el producto crudo (196 mg, 100 % de recuperación de masa) como un sólido blanquecino, que se utilizó tal cual.
MS ESI m/z 445,4 $(M+H)^+$.

57 y **58**: 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol:

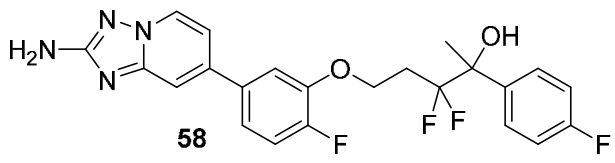
A una solución de 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (181 mg, 0,408 mmol) en THF (3 ml) en un matraz de 100 ml se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,544 ml, 1,632 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de NH4Cl y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaHCO3 saturado, salmuera, se secó con Na2SO4 y se concentró. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: una retención de 0 min de B al 28 %, de B al 28-68 % durante 20 min, luego una retención de 0 min de B al 100 %; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó de nuevo mediante cromatografía quiral SFC. Instrumento: Waters 100 Prep SFC; columna: AD quiral, 30 x 2505 micras; fase móvil: CO_2 al 60 %/ MeOH-ACN al 40 % 50-50; condiciones de flujo: 100 ml/min; longitud de onda del detector: 220 nm; detalles de la inyección: 1000 µl 14,5 mg disueltos en 3 ml de MeOH.

El primer isómero en eluir **57** (3,9 mg, 2 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,50 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 6,02 (s, 2H), 4,39 - 4,27 (m, 2H), 2,50 - 2,37 (m, 1H), 2,18 - 2,01 (m, 1H), 1,62 (s, 3H).

RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -108,51 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -111,37 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -115,71 (s, 1F), -134,75 (s, 1F).

MS ESI m/z 461,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 58: 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)



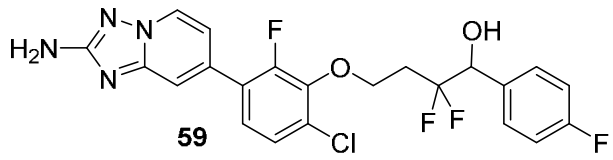
58

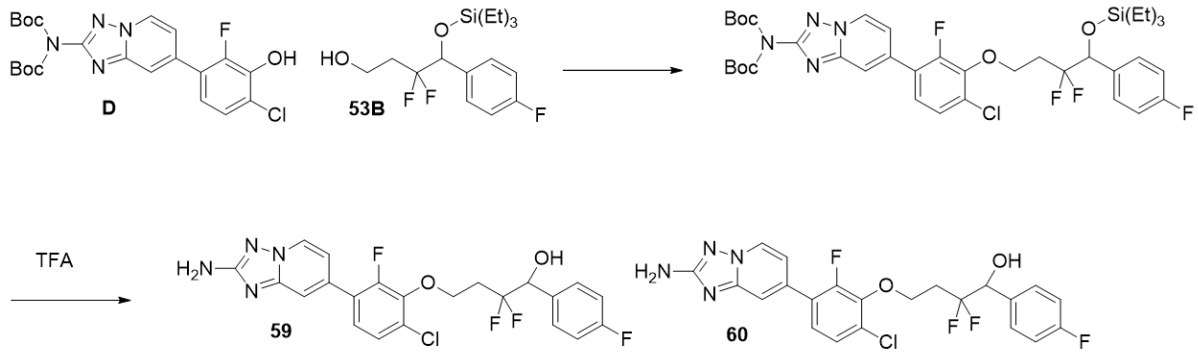
El segundo isómero en eluir **58** (3,6 mg, 2 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 6,03 (s, 2H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,19 - 2,02 (m, 1H), 1,63 (s, 3H).

RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -107,54 - -109,24 (m, 1F), -111,37 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -115,73 (s, 1F), -134,79 (s, 1F).

MS ESI m/z 461,1 $(M+H)^+$.

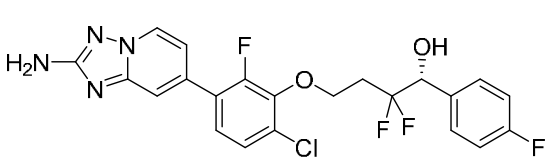
Ejemplo 59: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (enantiómero 1)

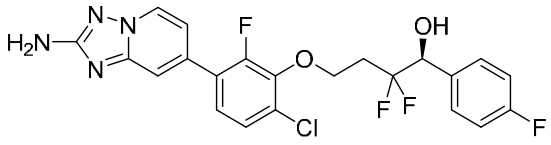




enantiómero 1 y 2

(Los 2 enantiómeros no asignados:





)

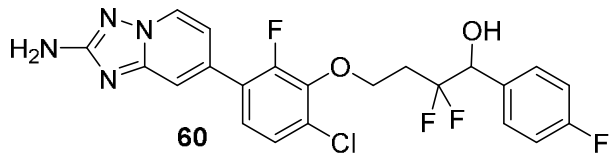
59 y **60**: los dos enantiómeros de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol se prepararon de manera similar a **39** y **40** usando **D** y **53B** como materiales de partida.

59 (2,8 mg, 21 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 4H), 7,20 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,06 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,97 - 4,87 (m, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 2H), 2,50 - 2,31 (m, 2H).

RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -105,30 (br d, J = 248,0 Hz, 1F), -109,13 (br d, J = 248,0 Hz, 1F), -114,48 (s, 1F), -130,90 (s, 1F).

MS ESI m/z 481,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 60: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (enantiómero 2)

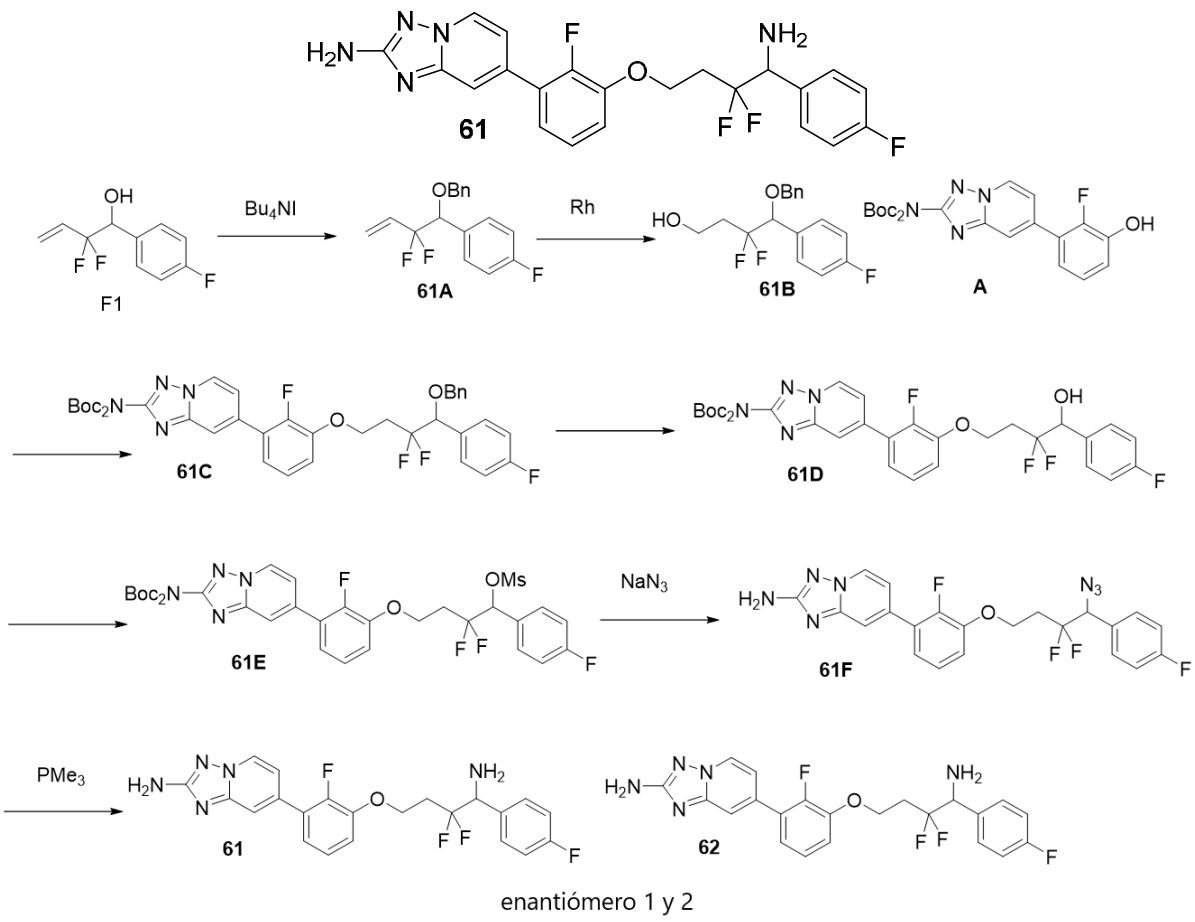


60 (2,1 mg, 16 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,63 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 4H), 7,20 (br t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,07 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,97 - 4,88 (m, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 2H), 2,50 - 2,32 (m, 2H).

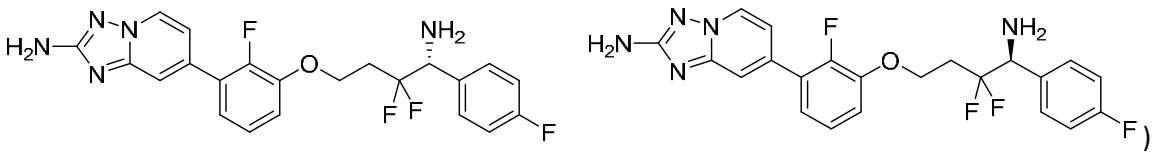
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -105,29 (br d, J = 248,0 Hz, 1F), -109,13 (br d, J = 248,0 Hz, 1F), -114,48 (s, 1F), -130,88 (s, 1F).

MS ESI m/z 481,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 61: 7-(3-(4-amino-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (enantiómero 1)



(Los 2 enantiómeros no asignados son:


)

61A: 1-(1-(benciloxi)-2,2-difluorobut-3-en-1-il)-4-fluorobenceno:

A un matraz de 250 ml bajo nitrógeno cargado con 2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ol (455 mg, 2,251 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (166 mg, 0,450 mmol) se añadió THF (7 ml). Se añadió lentamente NaH (180 mg, 4,50 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió bromuro de bencilo (0,321 ml, 2,70 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La TLC (4/1 hexano/EtOAc) mostró una buena conversión a una mancha menos polar. La reacción se inactivó cuidadosamente con gotas de agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (columna de gel de sílice de 40 g) hasta 25 % de EtOAc/hexano para obtener el producto deseado de 1-(1-(benciloxi)-2,2-difluorobut-3-en-1-il)-4-fluorobenceno (561 mg, 85 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,47 - 7,30 (m, 7H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,00 (ddt, J = 17,4, 12,9, 11,0 Hz, 1H), 5,57 (dddd, J = 17,4, 2,9, 2,2, 0,9 Hz, 1H), 5,52 - 5,46 (m, 1H), 4,65 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 4,44 (d, J = 11,9 Hz, 1H).

RMN ^{19}F (470 MHz, cloroformo-*d*) δ -103,97 (d, J = 250,0 Hz), -109,71 (d, J = 248,0 Hz), -113,17.

61B: 4-(benciloxi)-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butan-1-ol:

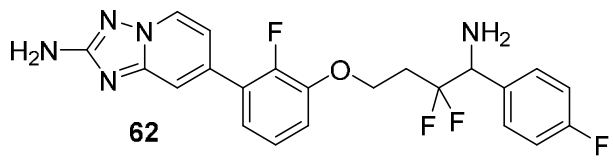
A un frasco de un dracma bajo nitrógeno cargado con cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) (12,66 mg, 0,014 mmol) y cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) (105 mg, 0,821 mmol) se añadió THF (1 ml). Después de 5 min de agitación, se añadió 1-(1-(benciloxi)-2,2-

difluorobut-3-en-1-il)-4-fluorobenceno (200 mg, 0,684 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La TLC (hexano/EtOAc 9/1) mostró una mancha ligeramente más polar que el SM. Se añadieron más cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) (12,66 mg, 0,014 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (105 mg, 0,821 mmol) y la reacción continuó durante otras 20 h. La TLC mostró una mejor conversión. Luego, el éster de boronato se oxidó al añadir 2 ml de NaOH 1 N y peróxido de hidrógeno (0,6 ml, 5,87 mmol) gota a gota. La mezcla se diluyó con EtOAc. La TLC mostró el producto deseado. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (12 g de sílice) hasta 50 % de EtOAc/hexano para obtener el producto deseado (76,6 mg, 36 %) como un aceite incoloro.
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,52 - 7,30 (m, 7H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 4,64 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 13,2, 7,7 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,87 (dh, J = 11,9, 6,1 Hz, 2H), 2,40 - 2,24 (m, 1H), 2,23 - 2,07 (m, 1H), 1,91 (t, J = 6,0 Hz, 1H).
RMN ^{19}F (470 MHz, cloroformo-*d*) δ -104,39 (d, J = 247,6 Hz), -106,55 (d, J = 256,1 Hz), -113,00.
61C: (7-(3-(4-(benciloxi)-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo)(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo:
A una mezcla de **61B** (145 mg, 0,326 mmol), Ph_3P (117 mg, 0,444 mmol) y 4-(benciloxi)-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butan-1-ol (91,9 mg, 0,296 mmol) en THF (2 ml) se añadió DIAD (0,075 ml, 0,385 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La LC-MS indicó el producto deseado (M + H = 737,9). La TLC (hexano/EtOAc 2/1) mostró una mancha azul ligeramente menos polar que el fenol. Se eliminaron los volátiles. El residuo se purificó directamente mediante FCC (24 g de gel de sílice) hasta 50 % de EtOAc/hexano para obtener el producto deseado de (7-(3-(4-(benciloxi)-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo)(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo como un aceite crudo incoloro (265 mg, >100 %).
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,58 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,87 (dt, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 6H), 7,19 (td, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,11 (dddd, J = 12,8, 7,9, 6,5, 1,8 Hz, 3H), 7,03 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 13,9, 7,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 2,67 (dtt, J = 21,4, 14,4, 7,1 Hz, 1H), 2,54 - 2,39 (m, 1H), 1,50 (s, 18H).
RMN ^{19}F (470 MHz, cloroformo-*d*) δ -105,45 (d, J = 254,4 Hz), -107,96 (d, J = 254,5 Hz), -112,94, -138,50.
MS ESI m/z 737,9 $(M+H)^+$.
61D: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-(3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:
A una mezcla de **61C** (0,218 g, 0,296 mmol) en EtOAc (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadió Pd-C (0,063 g, 0,059 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 4 h. La LC-MS indicó una conversión de 2/3 al producto deseado (M + H = 647,3). La reacción continuó durante la noche durante 18 h. La LCMS mostró una conversión completa al producto deseado. La TLC (1/1 hexano/EtOAc) mostró una mancha azul (Rf ~ 0,4). La mezcla de reacción se filtró. Se eliminaron los volátiles. El residuo de (*terc*-

butoxicarbonil)(7-(3-(3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo, un aceite marrón (220 mg, >100 % recuperación de masa) fue directamente para el siguiente paso.
MS ESI m/z 647,6 $(M+H)^+$.
61E: Metanosulfonato de 4-(3-(2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butilo:
A una solución de **61D** (83,3 mg, 0,107 mmol) y Et_3N (0,019 ml, 0,139 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió Ms-Cl (10,83 µl, 0,139 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió otra gota de MsCl y Et_3N y la reacción continuó durante otra hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secó con Na_2SO_4 y se concentró hasta obtener una espuma incolora (100 mg, >100 % de recuperación de masa), que se utilizó en el siguiente paso.
MS ESI m/z 725,2 $(M+H)^+$.
61F: 7-(3-(4-azido-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina:
A una solución de **61E** (78 mg, 0,107 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (3,45 mg, 10,70 µmol) en DMF (0,5 ml) se añadió azida sódica (13,91 mg, 0,214 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 18 h. La LC-MS indicó poca conversión al producto deseado (M + H = 647,6). Se añadieron otros 2 equivalentes de NaN_3 y la reacción continuó durante otro día. La LCMS mostró una conversión ligeramente mejor, así como algún producto desprotegido de Boc (M - 100). Se añadieron otros 5 equivalentes de NaN_3 y se elevó la temperatura a 85 °C. Después de 24 h, la LCMS mostró una mejor conversión pero con 6 picos que representan SM y producto con mono-Boc desprotegido (M - 100) y bis-Boc desprotegido (M -200). Se añadió otro equivalente de NaN_3 (35 mg) y la reacción continuó durante 3 días más. La LCMS mostró principalmente el producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al producto crudo 7-(3-(4-azido-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (68 mg, >100 % de recuperación de masa) como un aceite de color marrón claro, que se utilizó en el siguiente paso.
MS ESI m/z 472,4 $(M+H)^+$.
61 y **62**: 7-(3-(4-amino-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina:
A una solución de 7-(3-(4-azido-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (50,4 mg, 0,107 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió solución de trimetilfosfina, 1,0 M en THF (0,321 ml, 0,321 mmol). La mezcla se agitó art durante 4 h. Se añadió (7,71 µl, 0,428 mmol) (una gota) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 h. Se eliminaron los volátiles. El residuo se disolvió en MeOH y se sometió a separación quiral de manera similar a **16** y **17**.

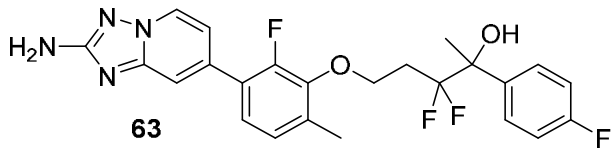
61 (3,4 mg, 7 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 7,25 (br d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 3H), 7,04 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 3H), 2,49 - 2,30 (m, 2H).
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -104,00 (br dd, J = 246,2, 3,5 Hz, 1F), -106,27 - -108,39 (m, 1F), -115,05 (br s, 1F), -139,75 (s, 1F).
MS ESI m/z 446,2 $(M+H)^+$.

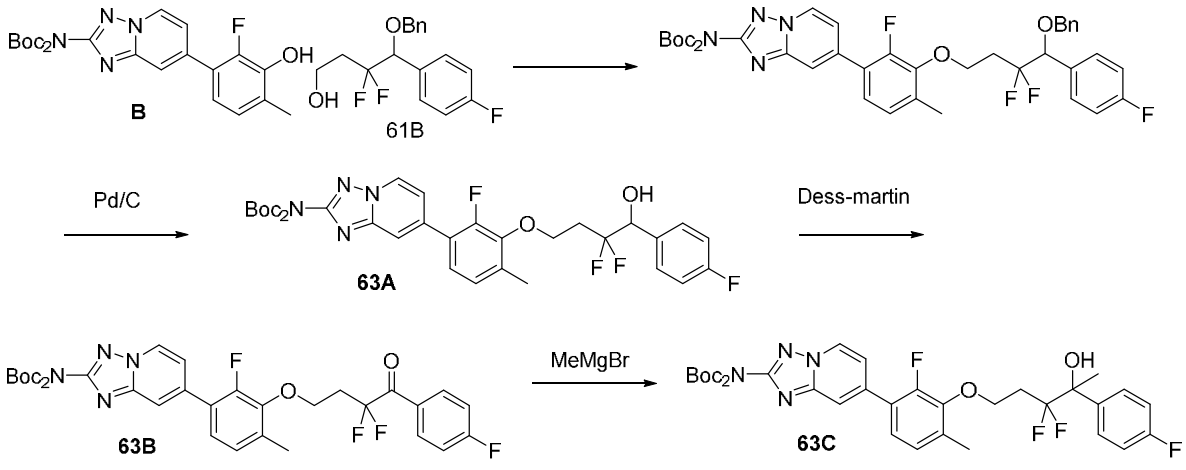
Ejemplo 62: 7-(3-(4-amino-3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (enantiómero 2)



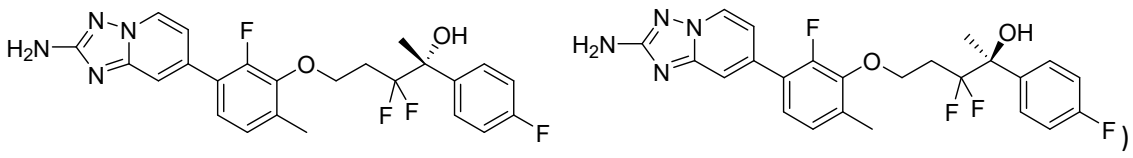
62 (3,4 mg, 7 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 3H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 3H), 7,04 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,35 - 4,23 (m, 3H), 2,49 - 2,31 (m, 2H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -103,91 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -107,32 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -115,12 (s, 1F), -139,72 (s, 1F).
MS ESI m/z 446,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 63: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)





(Los 2 enantiómeros no asignados son:



63A: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-(3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **61D** a partir de **B** y **61B**.

63B: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-(3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-oxobutoxi)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:

A una solución de **63A** (365 mg, 0,552 mmol) en DCM anhidro (4 ml) en un matraz de 50 ml se añadió periodinano de Dess-Martin (351 mg, 0,829 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se detuvo con una solución acuosa de tiosulfito de sodio y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró hasta obtener el producto crudo (394 mg, 100 % supone una pureza del 92 % con ácido 2-yodobenzoico como impureza) como un sólido amarillo. El material se utilizó directamente en el siguiente paso.

MS ESI m/z 659,6 $(M+H)^+$.

63C: (7-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipentil)oxi)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:

A una solución de **63B** (227 mg, 0,345 mmol) en THF (3 ml) en un matraz de 50 ml se añadió bromuro de metilmagnesio (0,345 ml, 1,034 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La LC-MS indicó una buena conversión al producto mono-Boc deseado. La reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró hasta obtener un aceite marrón (240 mg, >100 % de recuperación de masa). El residuo se desprotegió directamente en el siguiente paso.

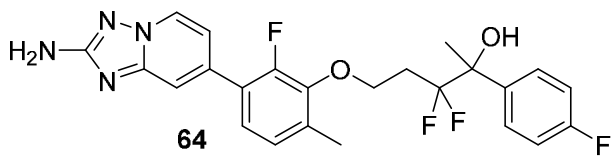
MS ESI m/z 575,5 $(M+H)^+$.

63 y **64**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3** de **63C**.

63: (24,0 mg, 24 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,25 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,19 - 6,14 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 2H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,16 - 2,01 (m, 1H), 1,61 (s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -108,33 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -111,27 (br d, J = 242,8 Hz, 1F), -115,73 (br s, 1F), -135,64 (br s, 1F).

MS ESI m/z 475,2 $(M+H)^+$.

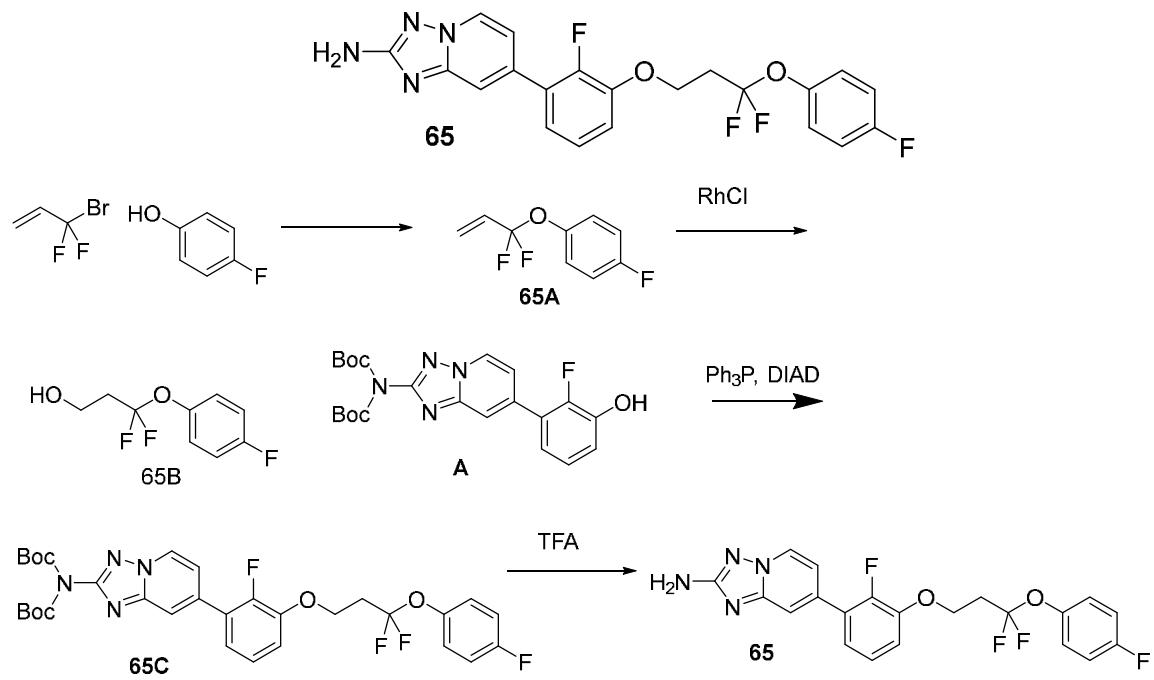
Ejemplo 64: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)



64: (23,0 mg, 23 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,18 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H),

7,01 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,20 - 4,06 (m, 2H), 2,49 - 2,35 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 1H), 1,61 (s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -108,32 (br d, J = 242,8 Hz, 1F), -110,30 - -112,42 (m, 1F), -115,73 (br s, 1F), -135,64 (br s, 1F).
MS ESI m/z 475,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 65: 7-(3-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenoxi)propoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



65A: 1-((1,1-difluoroalil)oxi)-4-fluorobenceno:
A una solución de 4-fluorofenol (336 mg, 3 mmol) en THF anhidro (6 ml) en un vial a presión de 50 ml se añadió lentamente NaH (126 mg, 3,15 mmol). Se añadió PdOAc2 (6,74 mg, 0,030 mmol) y Ph_3P (32,3 mg, 0,123 mmol), seguido de la adición de 3-bromo-3,3-difluoroprop-1-eno (471 mg, 3,00 mmol) en 2 ml de THF. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. La reacción se detuvo con tampón de fosfato (pH 7) y se diluyó con EtOAc. La TLC (hexano/EtOAc 4/1) mostró una mancha principal menos polar (Rf ~ 0,8). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC hasta un 20 % de EtOAc/hexano para obtener el producto deseado de 1-((1,1-difluoroalil)oxi)-4-fluorobenceno (452 mg, 80 %) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,14 - 6,01 (m, 1H), 5,99 - 5,87 (m, 1H), 5,62 (d, J = 10,7 Hz, 1H); RMN ^{19}F (470 MHz, cloroformo-d) δ -69,16 (s, 1F), -117,26 (s, 1F).
65B: 3,3-difluoro-3-(4-fluorofenoxi)propan-1-ol
A un matraz de 50 ml bajo nitrógeno cargado con 1-((1,1-difluoroalil)oxi)-4-fluorobenceno (326 mg, 1,733 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (443 mg, 3,47 mmol) se añadió THF (4 ml). Después de 5 min de agitación, se añadió cloruro de tris(trifenilfosfina) de rodio(I) (64,1 mg, 0,069 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La TLC (hexano/EtOAc 9/1) mostró una mancha ligeramente más polar que el SM. Luego, el éster de boronato se oxidó agregando 2 ml de NaOH 1 N y peróxido de hidrógeno (2 ml, 19,58 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 h y luego se diluyó con EtOAc. La TLC (hexano/EtOAc 2/1) mostró el producto más polar deseado. Las capas se separaron. La

capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (24 g de sílice) hasta un 50 % de EtOAc/hexano para obtener el producto deseado de 3,3-difluoro-3-(4-fluorofenoxi)propan-1-ol (150 mg, 42 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,23 - 7,11 (m, 2H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 4,00 (br t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,54 - 2,42 (m, 2H), 1,86 (br s, 1H); RMN ^{19}F (470 MHz, CLOROFORMO-d) δ -69,00 (s, 1F), -116,99 (s, 1F).

65C: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenoxi)propoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo preparado de manera similar a **2A** de **65B** y **A**.

MS ESI m/z 633,6 $(M+H)^+$.

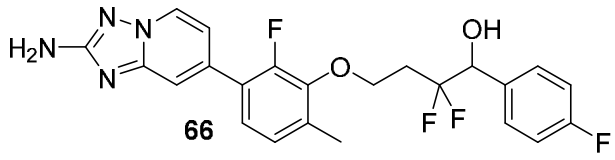
65: 7-(3-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenoxi)propoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina:

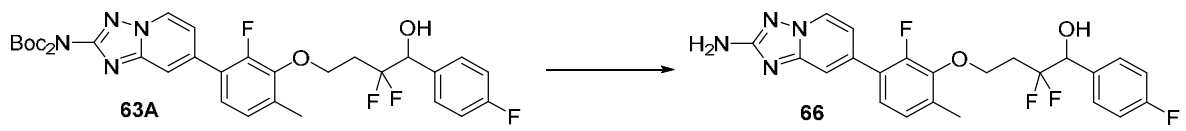
A una solución de **65C** (63,3 mg, 0,1 mmol) en DCM anhidro (0,5 ml) en un matraz de 50 ml se añadió TFA (500 µl, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminaron los volátiles. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio; gradiente: una retención de 0 min de B al 26 %, de B al 26-66 % durante 20 min, luego una retención de 0 min de B al 100 %; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron. mediante evaporación centrífuga. El rendimiento del producto fue de 18,9 mg (44 %).

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,27 (br d, J = 6,7 Hz, 5H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,05 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,43 (br t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,80 (tt, J = 11,2, 5,7 Hz, 2H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -67,54 (s, 1F), -116,79 (s, 1F), -139,55 (s, 1F).

MS ESI m/z 433,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 66: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



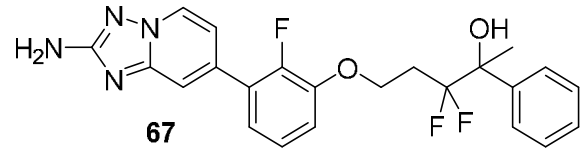


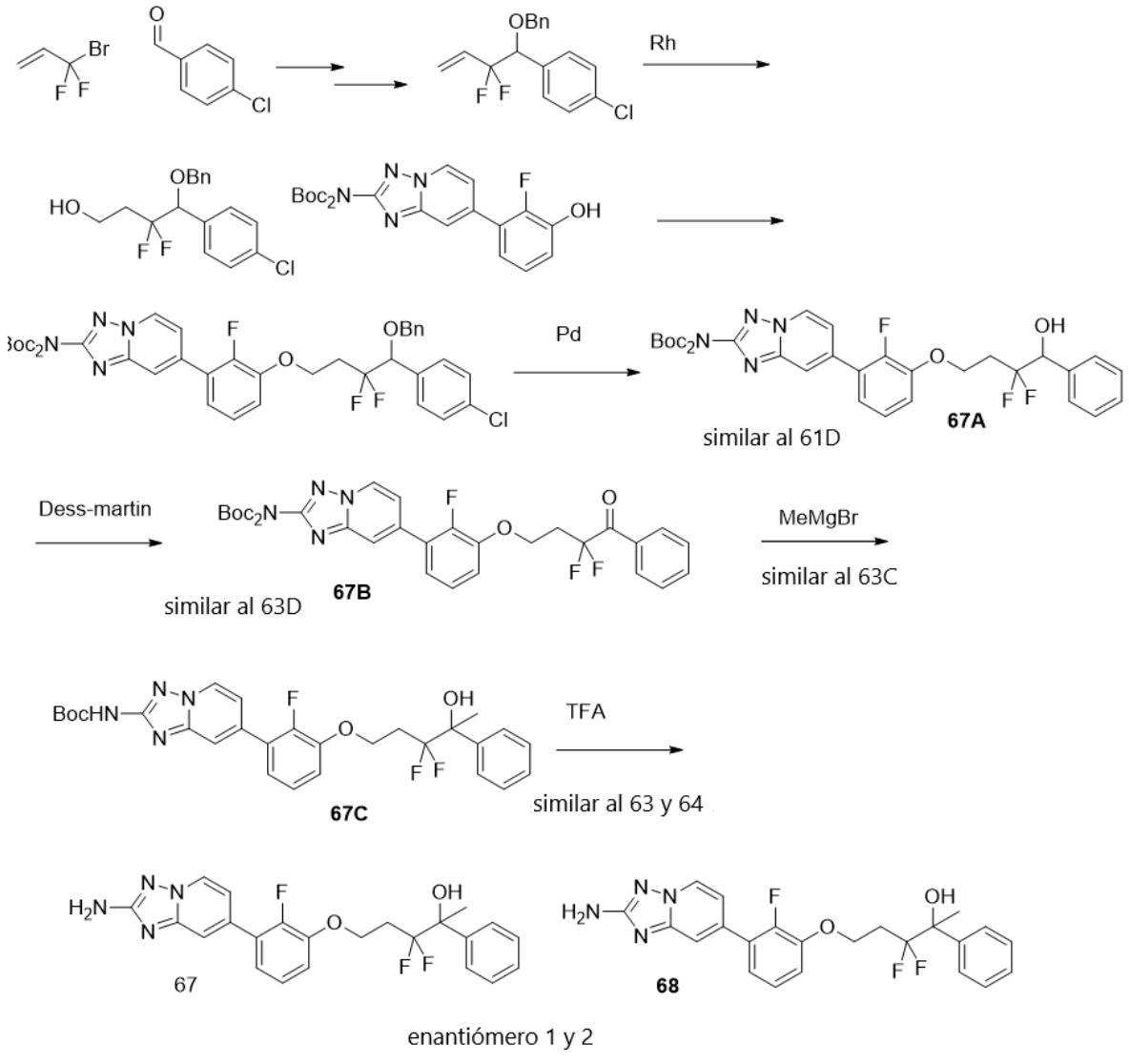
66: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol se preparó de manera similar a **65** de 14,8 mg de **63A** produciendo **66** (4,7 mg, 44 %).

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (br d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,49 (br s, 3H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 3H), 7,04 (br d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,41 (br s, 1H), 6,06 (br d, J = 0,6 Hz, 2H), 4,96 - 4,82 (m, 1H), 4,22 (br d, J = 3,1 Hz, 2H), 2,49 - 2,31 (m, 2H), 2,28 (br s, 3H);

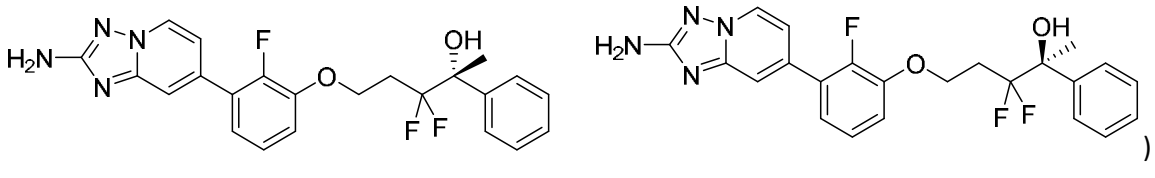
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -105,33 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -109,15 (br d, J = 248,0 Hz, 1F), -114,53 (br s, 1F), -135,59 (br s, 1F).
MS ESI m/z 461,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 67: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol (enantiómero 1)





(Los 2 enantiómeros no asignados son:



)

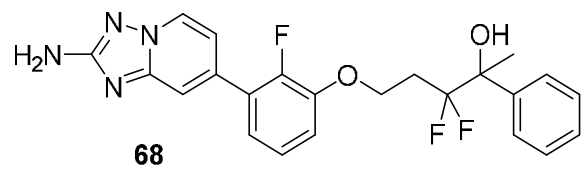
67A: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-(3,3-difluoro-4-hidroxi-4-fenilbutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **61D**.
MS ESI m/z 629,6 $(M+H)^+$.
67B: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-(3,3-difluoro-4-oxo-4-fenilbutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **63B.**
67C: (7-(3-((3,3-difluoro-4-hidroxi-4-fenilpentil)oxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **63C**

MS ESI m/z 543,5 $(M+H)^+$

67 y **68: l**os dos enantiómeros del (7-(3-((3,3-difluoro-4-hidroxi-4-fenilpentil)oxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se prepararon de manera similar a **63** y **64**.

67 (1,6 mg, 3 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 - 8,51 (m, 1H), 7,56 (br d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,46 (br s, 1H), 7,37 (br t, J = 6,7 Hz, 2H), 7,31 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 3H), 7,03 (br d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,13 (br s, 1H), 6,05 (br s, 2H), 4,29 - 4,15 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,18 - 1,98 (m, 1H), 1,61 (br s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -108,25 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -111,38 (br d, J = 246,2 Hz, 1F), -139,67 (br s, 1F).
MS ESI m/z 443,2 $(M+H)^+$.

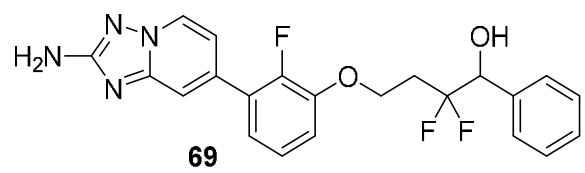
Ejemplo 68: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-fenilpentan-2-ol (enantiómero 2)



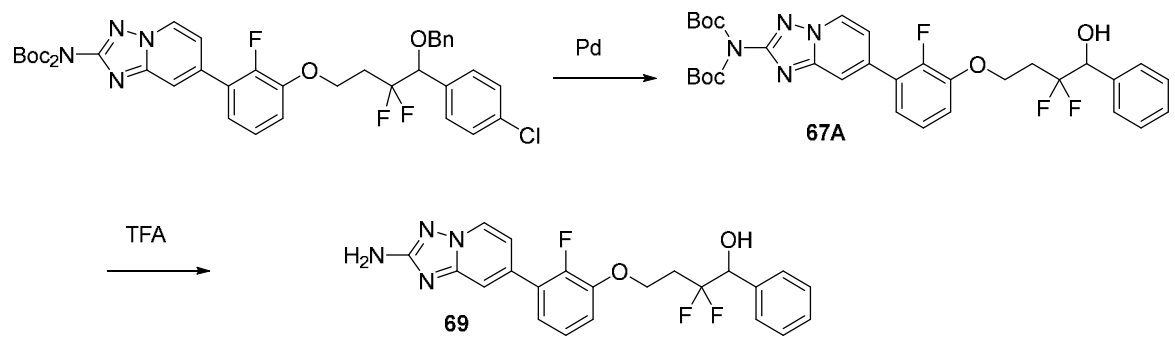
68

68 (1,6 mg, 3 %): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,57 (br d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,47 (br s, 1H), 7,38 (br t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 3H), 7,02 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,05 (br s, 2H), 4,32 - 4,12 (m, 2H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,17 - 1,97 (m, 1H), 1,62 (br s, 3H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -108,24 (br d, J = 244,5 Hz, 1F), -111,37 (br d, J = 242,8 Hz, 1F), -139,64 (br s, 1F).
MS ESI m/z 443,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 69: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-fenilbutan-1-ol



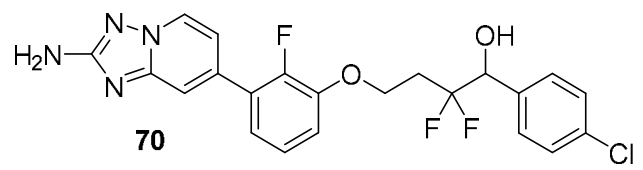
69

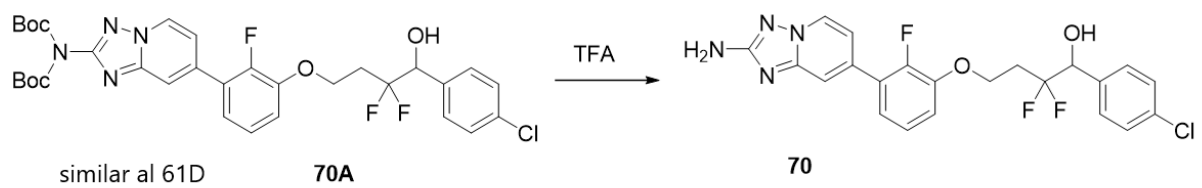


69: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-fenilbutan-1-ol se preparó de manera similar a **65** de 12 mg (0,019 mmol) de **67A** y se obtuvo **69** racémico(1,6 mg, 19 %):
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,36 (dt, J = 22,2, 7,2 Hz, 3H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,90 (dd, J = 14,5, 7,9 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,49 -

2,30 (m, 2H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -105,49 (d, J = 246,1 Hz), -108,76 (d, J = 246,3 Hz), -139,62.
MS ESI m/z 429,2 $(M+H)^+$.

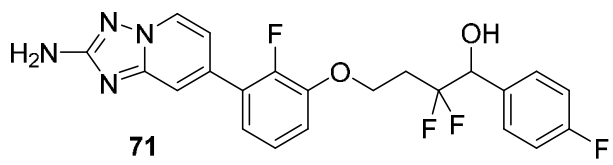
Ejemplo 70: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-1-(4-clorofenil)-2,2-difluorobutan-1-ol

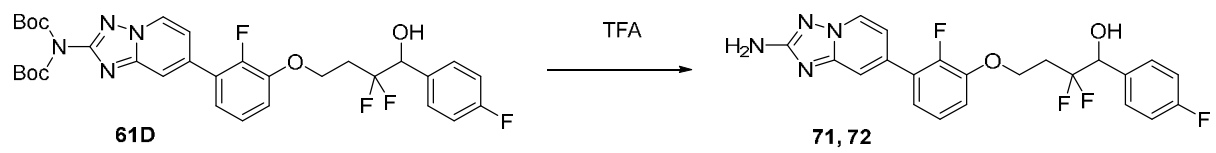




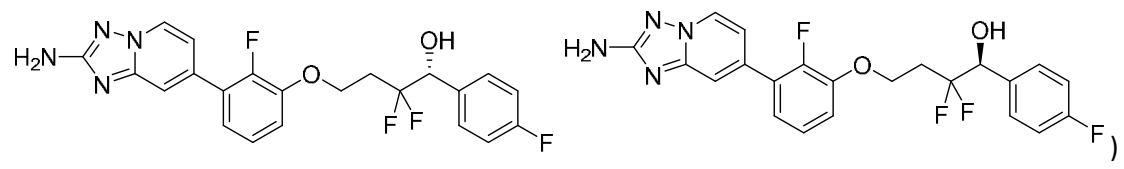
70A: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-(4-(4-clorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxibutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo se preparó de manera similar a **61D.**
70: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-1-(4-clorofenil)-2,2-difluorobutan-1-ol se preparó de manera similar a **65.**
Se obtuvo racémico **70** (2,9 mg, 20 %) a partir de 20 mg de **70A** crudo**.**
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (q, J = 8,4 Hz, 4H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 9,9, 5,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 15,5, 7,6 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,48 - 2,31 (m, 2H); RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -105,42 (d, J = 246,9 Hz), -109,20 (d, J = 246,8 Hz), -139,56.
MS ESI m/z 463,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 71: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (enantiómero 1)





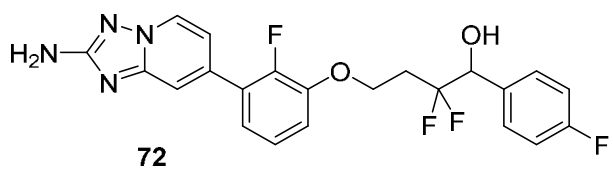
(Los 2 enantiómeros no asignados son:



71 y **72**: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol:
A una solución de **61D** (191 mg, 0,296 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1,5 ml, 19,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La LC-MS indicó una

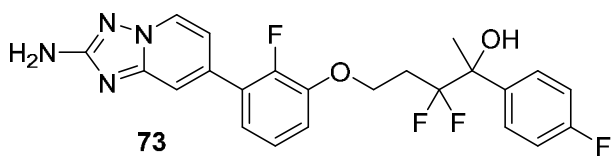
conversión completa al producto deseado (M + H = 447,2). Se eliminaron los volátiles. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio; gradiente: una retención de 0 min de B al 21 %, de B al 21-61 % durante 20 min, luego una retención de 0 min de B al 100 %; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener el material racémico (63,6 mg).
El material se separó una vez más mediante cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones:
Instrumento: Waters 100 Prep SFC; columna: Chiral IC, 21 x 250 mm. 5 micrones; fase móvil: CO_2 al 70 %/ MeOH al 30 % con DEA al 0,1 %; condiciones de flujo: 60 ml/min; longitud de onda del detector: 220 nm; detalles de la inyección: 600 µl 61,6 mg disueltos en 3 ml de MeOH.
Se separaron dos enantiómeros:
71 (16,5 mg, 12 % en tres pasos): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 3H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 3H), 7,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,96 - 4,84 (m, 1H), 4,30 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,48 - 2,27 (m, 2H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -105,66 (d, J = 246,7 Hz), -109,31 (d, J = 247,2 Hz), -114,37, -139,73.
MS ESI m/z 447,2 $(M+H)^+$.

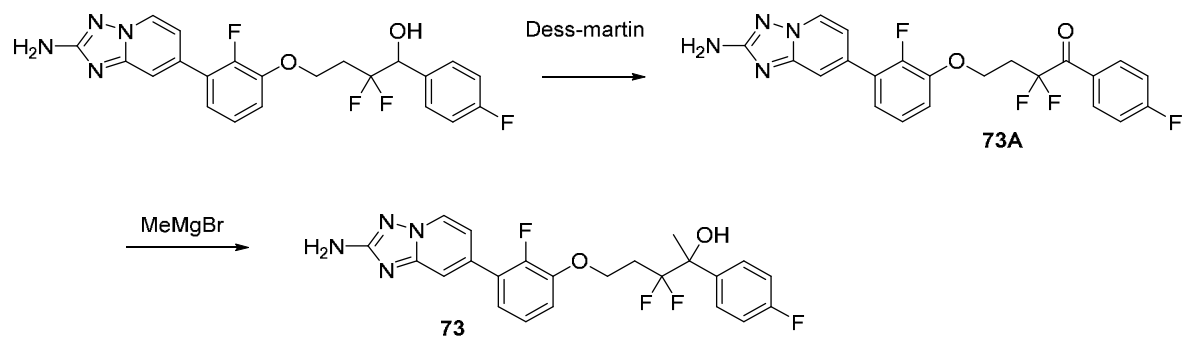
Ejemplo 72: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (enantiómero 2)



72: (20,6 mg, 16 % en tres pasos): RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 7,26 (dd, J = 5,5, 3,5 Hz, 2H), 7,20 (h, J = 7,5, 6,7 Hz, 3H), 7,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,92 (dt, J = 14,7, 6,9 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,49 - 2,29 (m, 2H);
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -105,60 (d, J = 246,8 Hz), -109,28 (d, J = 246,8 Hz), -114,46, -139,65.
MS ESI m/z 447,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 73: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (racémico)





73A: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona:

Se agitó una suspensión de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (30,5 mg, 0,068 mmol) y periodinano de Dess-Martin (43,5 mg, 0,102 mmol) en un vial de presión de 1 dram en DCM (1 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. La LC-MS indicó una conversión completa al producto deseado (M + H = 445,1). La mezcla de reacción se inactivó con tiosulfito de sodio y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró hasta obtener el producto crudo (42,3 mg, 100 % de recuperación de masa) como un sólido marrón, que se utilizó directamente para el siguiente paso.

MS ESI m/z 445,1 $(M+H)^+$

73: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol:

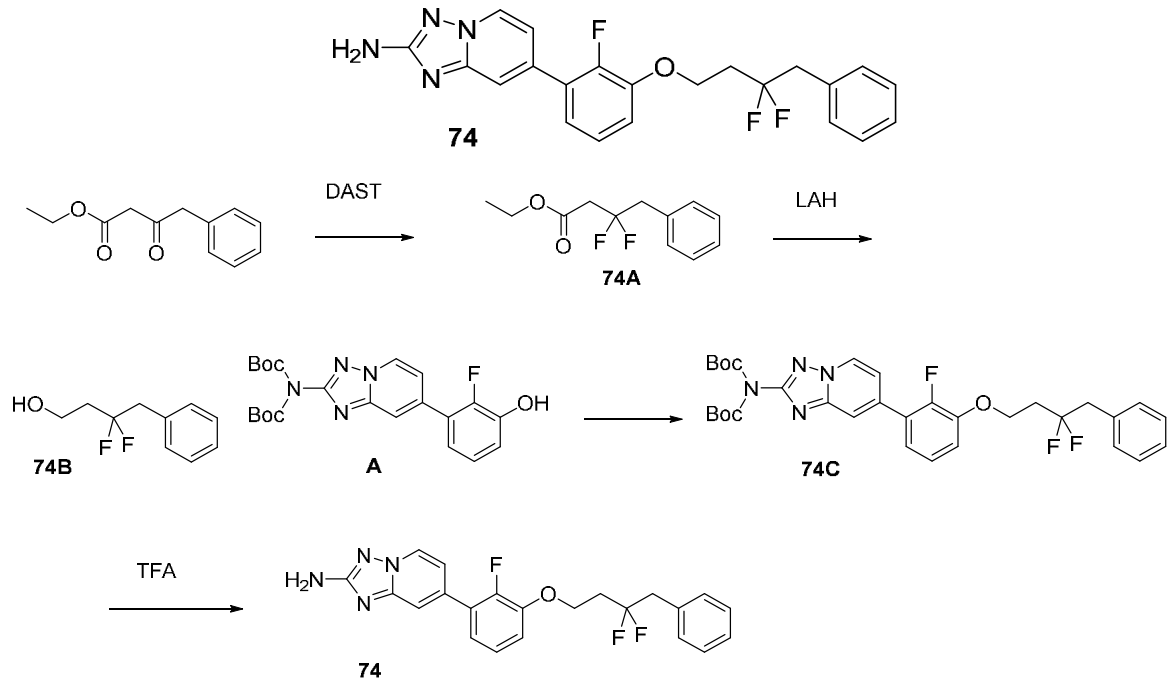
A una solución de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (39 mg, 0,088 mmol) en THF (1,0 ml) en un matraz de 50 ml se añadió bromuro de metilmagnesio (0,088 ml, 0,263 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La LC-MS indicó una buena conversión al producto deseado (M + H = 461,1), pero todavía había SM. Se añadió más reactivo (3 eq.) y la reacción continuó durante otras 3 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró hasta obtener un sólido marrón (33,3 mg). El residuo se disolvió en DMF, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio; gradiente: una retención de 0 min de B al 23 %, de B al 23-63 % durante 20 min, luego una retención de 0 min de B al 100 %; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener **73** (3,5 mg, 8 % para dos pasos);

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 5H), 7,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,25 (ddd, J = 13,4, 10,1, 6,9 Hz, 2H), 2,46 (dd, J = 15,4, 7,5 Hz, 1H), 2,10 (ddd, J = 29,2, 14,9, 7,3 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H);

RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -108,42 (d, J = 243,5 Hz), -111,30 (d, J = 244,1 Hz), -115,74, -139,60.

MS ESI m/z 461,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 74: 7-(3-(3,3-difluoro-4-fenilbutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



74A: 3,3-difluoro-4-fenilbutanoato de etilo:

A una solución de 3-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (1,52 g, 7,37 mmol) en un matraz de 50 ml en DCM (5 ml) se añadió DAST (0,974 ml, 7,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche por 18 h. La TLC (hexano/EtOAc 4/1) mostró dos manchas ligeramente por encima del SM. Se añadieron otros 0,5 eq. de DAST y la reacción continuó durante otro día. TLC mostró que aún queda algo de SM. La reacción se dejó sin agitar durante una semana. El TLC mostró que no quedaba ningún SM. La reacción se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (hasta 40 % de EtOAc/hexano) para obtener el producto deseado (375 mg, 22 %) como un aceite naranja, que se utilizó crudo en el siguiente paso.

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,36 - 7,31 (m, 5H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 16,4 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 14,5 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H);

RMN ^{19}F (470 MHz, cloroformo-*d*) δ -92,14.

74B: 3,3-difluoro-4-fenilbutan-1-ol:

A una solución de 3,3-difluoro-4-fenilbutanoato de etilo (375 mg, 1,643 mmol) en un matraz de 50 ml en THF (6 ml) se añadió LAH (0,986 ml, 1,972 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC (hexano/EtOAc 4/1) mostró un consumo completo de SM. La reacción se diluyó con éter y se inactivó cuidadosamente con Na_2SO_4 y gotas de agua. La mezcla se filtró y se lavó con éter. La solución orgánica combinada se concentró para obtener el producto deseado (291,5 mg, 95 %) como un aceite marrón, que se utilizó crudo en el siguiente paso.

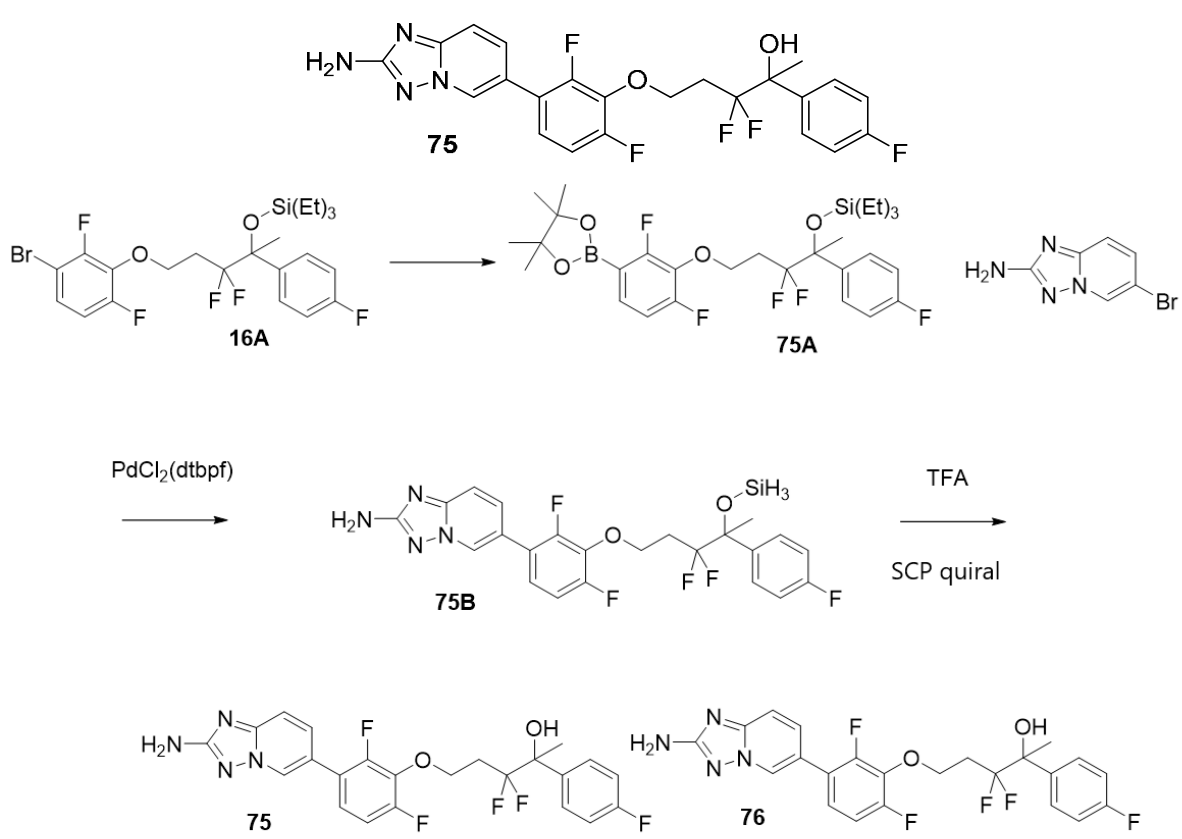
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,36 - 7,29 (m, 5H), 3,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 16,4 Hz, 2H), 2,10 (tt, J = 17,1, 6,2 Hz, 2H), 1,70 (td, J = 5,7, 2,7 Hz, 1H);

RMN ^{19}F (470 MHz, cloroformo-*d*) δ -95,67.

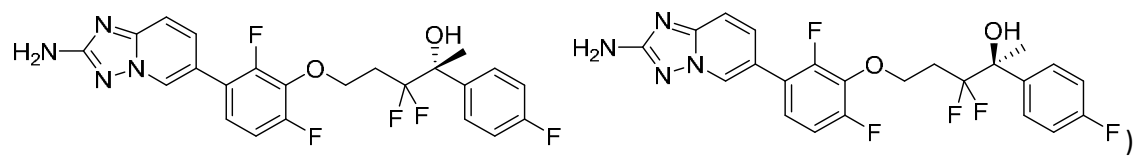
74C: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-(3,3-difluoro-4-fenilbutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:

A una mezcla de 3,3-difluoro-4-fenilbutan-1-ol (0,028 g, 0,150 mmol), Ph_3P (0,059 g, 0,225 mmol) y **A** (0,067 g, 0,15 mmol) en THF (0,8 ml) se añadió DIAD (0,041 ml, 0,210 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La LC-MS indicó una buena conversión al producto deseado (M + H = 613,3). Se eliminaron los volátiles. El residuo se trasladó directamente a la siguiente reacción.
MS ESI m/z 613,3 $(M+H)^+$.
74: 7-(3-(3,3-difluoro-4-fenilbutoxi)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina:
A una solución de 10 (92 mg, 0,15 mmol) en DCM (0,8 ml) se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La LC-MS indicó una buena conversión al producto deseado (M + H = 413,1), junto con algún producto mono-Boc (M + H = 513,2). Se eliminaron los volátiles. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con acetato de amonio; gradiente: una retención de 0 min de B al 33 %, de B al 33-90 % durante 20 min, luego una retención de 0 min de B al 100 %; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener **74** (20,4 mg, 32 %):
RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 7H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,04 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,32 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,40 (td, J = 16,1, 7,9 Hz, 2H) (falta CH2).
RMN ^{19}F (471 MHz, DMSO-d_6) δ -94,53, -139,68.
MS ESI m/z 413,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 75: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)



(Los 2 enantiómeros no asignados son:



75A: ((5-(2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano:

Una mezcla de ((5-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano (360 mg, 0,667 mmol), bispín (186 mg, 0,734 mmol), acetato de potasio (196 mg, 2,002 mmol) y aducto de PdCl2(dppf)-CH2Cl2 (54,5 mg, 0,067 mmol) en dioxano (4 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó a 100 ºC durante 4 h. La TLC (EtOAc/hexano al 2 %) indicó una mancha con cola, aunque estaba comigrada con el SM. La mezcla se utilizó directamente en el siguiente paso.

75B: 6-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina:

Al ((5-(2,6-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-il)oxi)trietilsilano crudo (64,5 mg, 0,11 mmol) en dioxano (0,5 ml) se añadió bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) 98 % (3,58 mg, 5,50 µmol), 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (23,43 mg, 0,110 mmol) y fosfato tripotásico (0,165 ml, 0,330 mmol). La mezcla se purgó con N_2, luego se agitó a 100 ºC durante aproximadamente 30 min. La LCMS indicó que la mayor parte del SM se consumió y se formó el producto deseado. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc 2x. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 g, hexanos-EtOAc al 100 %) para obtener 6-(3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-2,4-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (40 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 61,4 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,47 - 8,44 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 4H), 7,10 - 6,97 (m, 4H), 4,59 (s, 2H), 4,35 (td, J = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 4,27 (td, J = 9,3, 6,0 Hz, 1H), 2,62 - 2,47 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 0,96 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 0,72 - 0,61 (m, 6H).

MS ESI m/z 593,7 $(M+H)^+$.

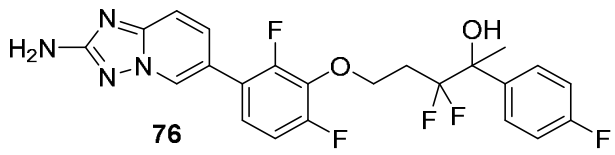
75 y **76**: los dos enantiómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3.**

Se obtuvieron el primer isómero en eluir **75**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (3,5 mg, 7,32 µmol, rendimiento del 10,84 %), y el segundo isómero en eluir **76**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (4 mg, 8,36 µmol, rendimiento del 12,39 %).

75, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 3H), 7,44 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

MS ESI m/z 479,2 $(M+H)^+$.

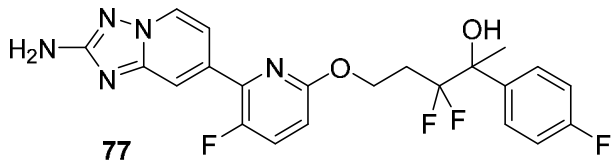
Ejemplo 76: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)

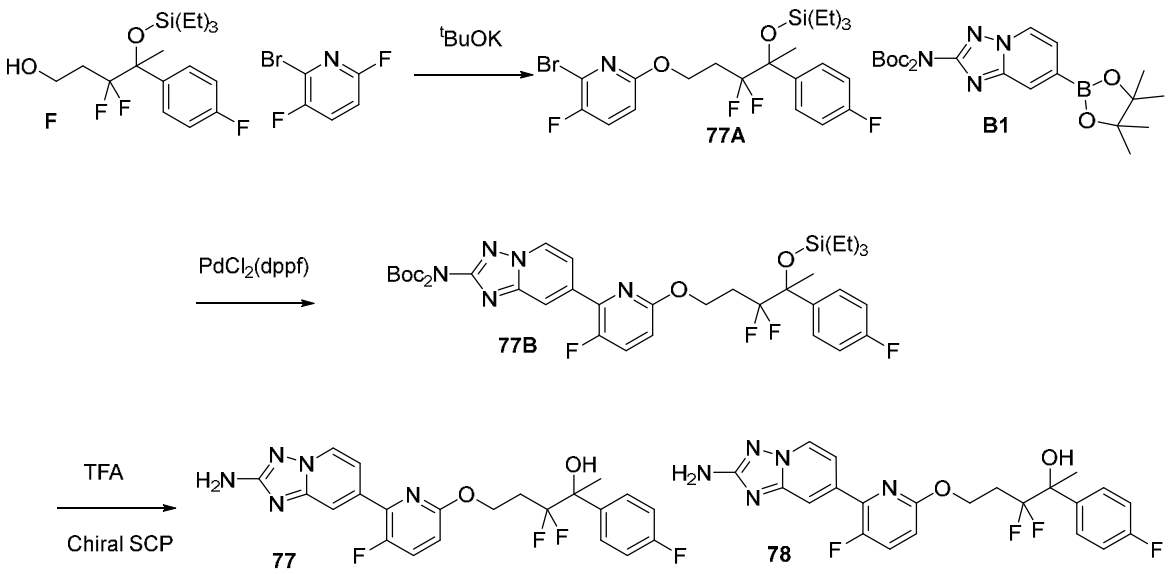


76, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,72 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 3H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,26 (tdd, J = 17,3, 10,2, 7,0 Hz, 2H), 2,49 - 2,36 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

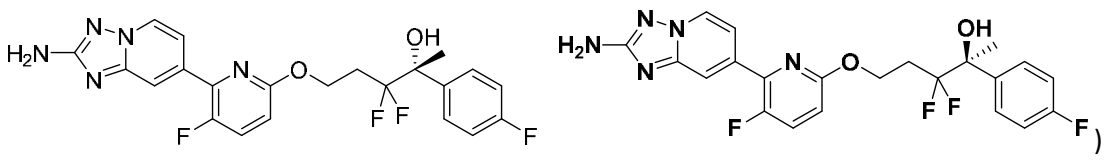
MS ESI m/z 479,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 77: 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)





(Los 2 enantiómeros no asignados son:



77A: 2-bromo-6-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-3-fluoropiridina:

A una solución de 2-bromo-3,6-difluoropiridina (83 mg, 0,430 mmol) y 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol **F** (125 mg, 0,359 mmol) en THF (2 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio/THF (0,395 ml, 0,395 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La LCMS indicó que parte del producto perdió el grupo TES. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc 2x. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 g, hexanos-EtOAc al 100 %) para obtener 2-bromo-6-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-3-fluoropiridina (145 mg, 0,278 mmol, rendimiento del 77 %).

MS ESI m/z 524,0 $(M+H)^+$.

77B: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(6-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)-oxi)pentil)oxi)-3-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo:

A una solución de 5-((6-bromo-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (143 mg, 0,35 mmol), (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo **B1** (209 mg, 0,455 mmol) y fosfato tripotásico (0,525 ml, 1,050 mmol) en dioxano (1,5 ml) se añadió aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (14,29 mg, 0,018 mmol). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 1 h. La LCMS indicó que se consumió el SM. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc 2x. La capa orgánica se concentró para obtener un (*terc*-butoxicarbonil)(7-(6-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)-3-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo crudo **77B** (185 mg, 0,238 mmol, rendimiento del 68,1 %), que se usó directamente para el siguiente paso.

MS ESI m/z 776,8 $(M+H)^+$.

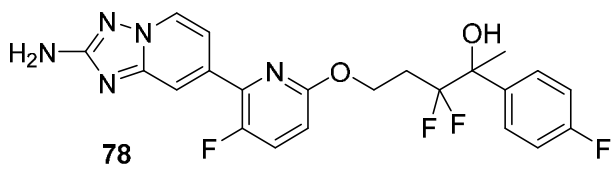
77 y **78**: los dos enantiómeros de 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **2** y **3.**

Se obtuvieron el primer isómero en eluir 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (23,6 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 21,22 %) y el segundo isómero en eluir 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (23 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 20,66 %).

77, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 10,4, 9,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,3, 5,7 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

MS ESI m/z 462,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 78: 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)

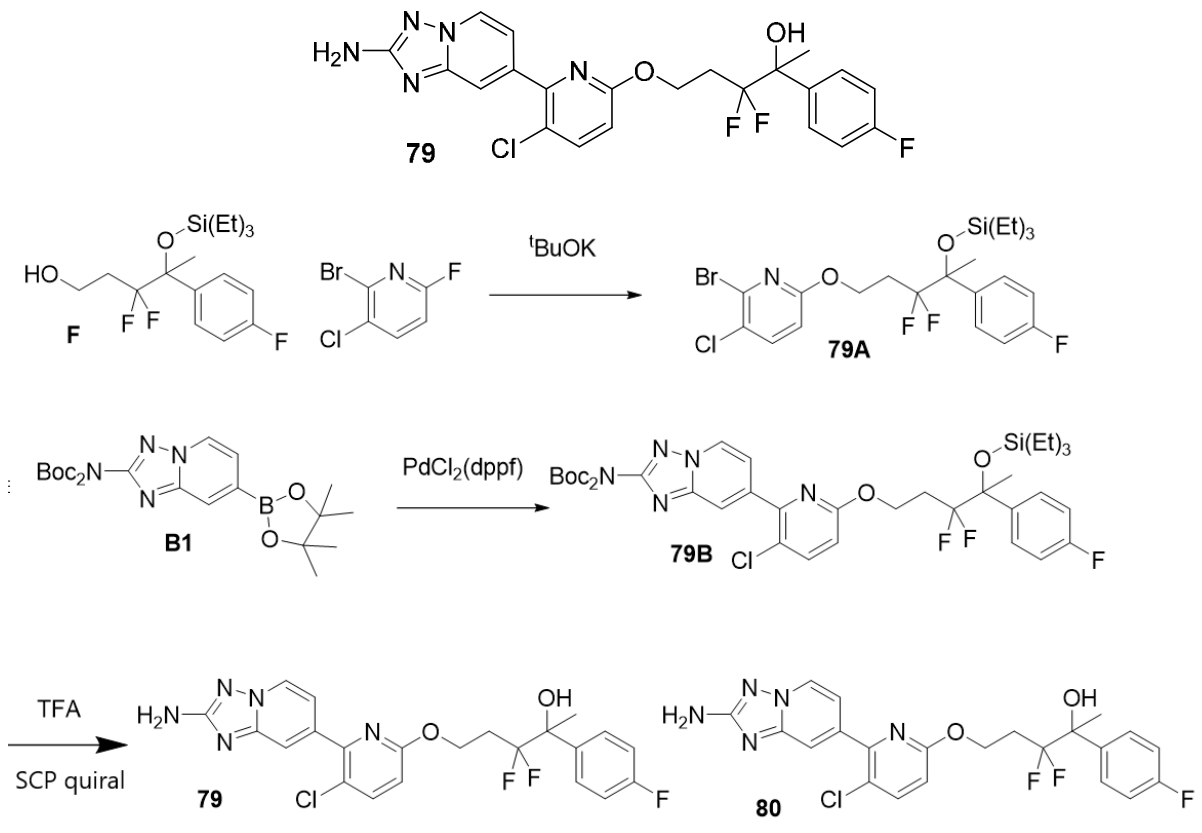


78

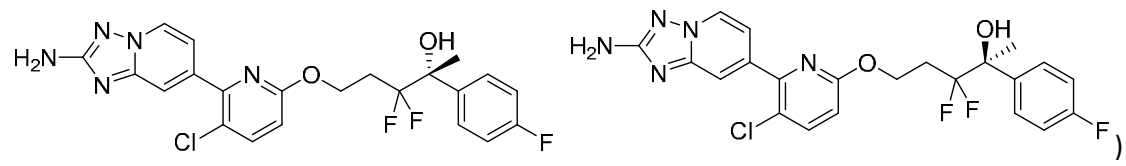
78, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 10,6, 9,1 Hz, 1H), 7,57 (br dd, J = 8,2, 5,7 Hz, 2H), 7,40 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,52 - 4,41 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

MS ESI m/z 462,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 79: 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 1)



(Los 2 enantiómeros no asignados son:


)

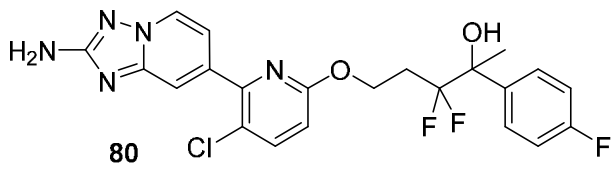
79 y **80**: los dos enantiómeros de 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol se prepararon de manera similar a **77** y **78** a partir de F y 2-bromo-3-cloro-6-fluoropiridina.

Se obtuvieron el primer isómero en eluir 79, 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (12,7 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 11,02 %), y el segundo isómero en eluir 80, 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (12,9 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 11,56 %).

79, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (br dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,50 - 4,39 (m, 2H), 2,51 - 2,38 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 1H), 1,61 (s, 3H).

MS ESI m/z 478,1 $(M+H)^+$.

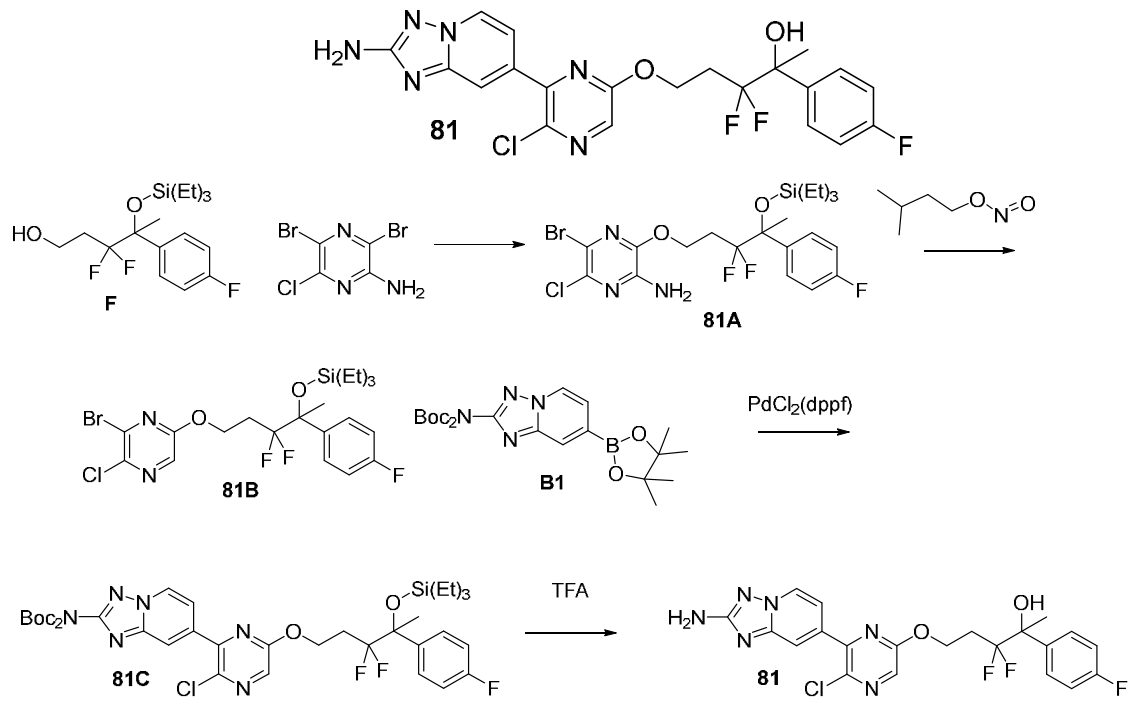
Ejemplo 80: 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-cloropiridin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (enantiómero 2)



80, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,47 - 4,36 (m, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 1H), 1,58 (s, 3H).

MS ESI m/z 478,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 81: 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-cloropirazin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (racémico)



81A: 5-bromo-6-cloro-3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)-oxi)pirazin-2-amina:

A una solución de 3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentan-1-ol (105 mg, 0,3 mmol) y 3,5-dibromo-6-cloropirazin-2-amina (103 mg, 0,360 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió NaOH (36,0 mg, 0,900 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 75 ºC durante 18 h. Se añadieron otros 5 eq. de NaOH. La reacción se agitó a 105 ºC durante 1 h. La TLC y la LCMS indicaron que se consumió el SM. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 30 %) para obtener el 5-bromo-6-cloro-3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)pirazin-2-amina deseado (82 mg, 0,148 mmol, rendimiento del 49,3 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,51 (ddd, J = 8,7, 5,3, 1,4 Hz, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 4,89 (br s, 2H), 4,56 - 4,42 (m, 2H), 2,56 - 2,43 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 0,97 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 0,71 - 0,65 (m, 6H).

MS ESI m/z 556,2 $(M+H)^+$.

81B: 3-bromo-2-cloro-5-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)pirazina:

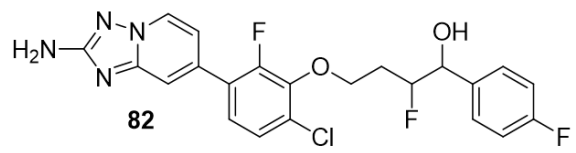
A una solución de 5-bromo-6-cloro-3-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)-pentil)oxi)pirazin-2-amina (40 mg, 0,072 mmol) en THF (1 ml) se añadió nitrito de isoamilo (0,029 ml, 0,216 mmol). La mezcla se agitó a 45 ºC durante 3 h. La LCMS indicó que se estaba consumiendo el SM y se formó el producto. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La LCMS indicó que se consumió el SM. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 g, hexanos-EtOAc al 10 %) para obtener 3-bromo-2-cloro-5-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)pirazina crudo (17 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 43,7 %).

MS ESI m/z 541,1 $(M+H)^+$.

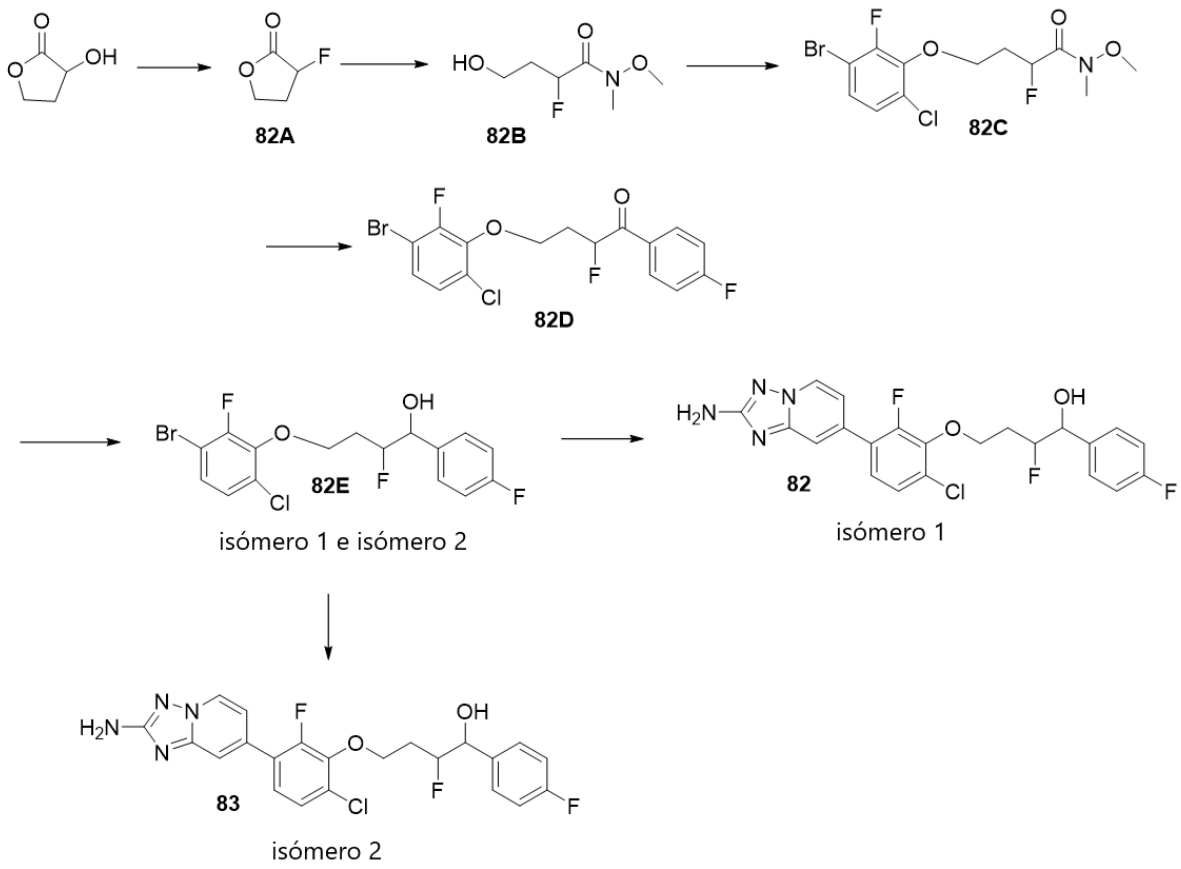
81C: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3-cloro-6-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)pirazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-

butilo Se agitó una mezcla de 3-bromo-2-cloro-5-((3,3-difluoro-4-(4-fluorofenil)-4-((trietilsilil)oxi)pentil)oxi)pirazina cruda (17 mg, 0,031 mmol), **B1** (14,49 mg, 0,031 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1,286 mg, 1,574 µmol) y fosfato tripotásico (0,047 ml, 0,094 mmol) en dioxano (0,2 ml) a 95 ºC durante 2 h. La LCMS indicó que se formó el producto deseado. Se añadió agua y se extrajo con EOAc 2x. La capa orgánica se concentró para obtener el producto crudo. El material se utilizó para el siguiente paso.
MS ESI m/z 693,5 $(M+H)^+$.
81: 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-cloropirazin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol:
A una solución de un **81C** crudo (23 mg, 0,029 mmol) en DCM (0,3 ml) se añadió TFA (0,3 ml, 3,89 mmol). La mezcla se agitó a 55 ºC durante 3 h. La LCMS indicó que la reacción se llevó a cabo. La mezcla se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 mm x 200 mm, partículas de 5 µm; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm) y MS (ESI +). Las fracciones que contenían el producto deseado se
combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener 5-((6-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-5-cloropirazin-2-il)oxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (4,0 mg, 8,35 µmol, rendimiento del 28,8 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (br dd, J = 7,3, 5,9 Hz, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 2H), 4,53 - 4,45 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).
MS ESI m/z 479,1 $(M+H)^+$.

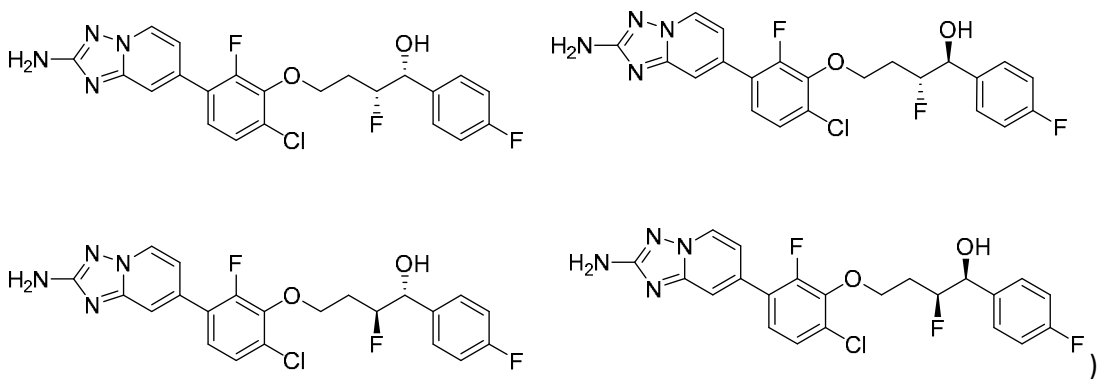
Ejemplo 82: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (isómero 1)
Isómeros 1 y 2 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



isómero 1



(Los 4 diastereómeros no asignados son:


)

82A: (±)-3-fluorodihidrofurano-2(3H)-ona

A una solución de DAST (16,69 ml, 126 mmol) en DCM (60 ml) a -78 °C detrás de un protector de seguridad (se debe usar protector facial) se añadió una solución de 3-hidroxidihidrofurano-2(3H)-ona (4,3 g, 42,1 mmol) en DCM (26 ml) gota a gota durante un período de aproximadamente 15 min, y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante TLC (EtOAc/Hex al 40 %), tinción básica de $KMnO_4$. No es necesario realizar LC/MS. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 200 ml de agua y un poco de hielo en un baño de hielo con agitación vigorosa (detrás de un protector de seguridad y también con protección facial) y luego se añadieron 100 ml de DCM. La capa acuosa se extrajo con DCM (x3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. El disolvente se eliminó al vacío con una temperatura del baño de 20 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-40 % de éter/DCM para obtener el compuesto del título (3,6 g, 93 % de pureza, DCM al 7 %, rendimiento del 75 %). RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-δ 5,30 - 5,09 (m, 1H), 4,52 (td, J = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 4,33 (ddd, J = 9,3, 8,1, 6,9 Hz, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,61 - 2,43 (m, 1H).

82B: (±)-2-fluoro-4-hidroxi-N-metoxi-N-metilbutanamida (A3E76-093)

A una suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,68 g, 27,5 mmol) y (±)-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona (2,3 g, 18,34 mmol) en THF (70,5 ml) a -25 °C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (27,5 ml, 55,0 mmol) gota a gota durante un periodo de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a -25 °C durante 30 min. Se añadió NH_4Cl saturado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-60 % de acetona/hexanos para obtener 2-fluoro-4-hidroxi-N-metoxi-N-metilbutanamida (807 mg, rendimiento del 27 %) como un aceite incoloro.
RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 5,58 - 5,36 (m, 1H), 3,95 - 3,79 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,21 - 2,16 (m, 1H), 2,12 (q, J = 5,9 Hz, 1H).
82C: (±)-4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida
A una suspensión de 2-fluoro-4-hidroxi-N-metoxi-N-metilbutanamida (29 mg, 0,176 mmol), trifenilfosfina (69,1 mg, 0,263 mmol),DIAD (51,2 µl, 0,263 mmol) en THF (702 µl) a temperatura ambiente se añadió DIAD (51,2 µl, 0,263 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (0,50 mm de espesor) eluyendo con 50 % de EtOAc/hexanos para obtener 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (35 mg, 0,094 mmol, rendimiento del 53,5 %).
RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,07 - 6,78 (m, 2H), 5,69 - 5,40 (m, 1H), 4,33 - 4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,58 - 2,14 (m, 2H).
82D: (±)-4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona
A una solución de 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (93 mg, 0,112 mmol) en THF (1,2 ml) a temperatura ambiente se añadió bromuro de (4-fluorofenil)-magnesio (449 µl, 0,449 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (0,50 mm de espesor) eluyendo con 20 % de EtOAc/hexanos para obtener 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (33 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 72,1 %) como un aceite incoloro.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 - 8,03 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,19 - 6,01 (m, 1H), 4,55 - 4,20 (m, 2H), 2,72 - 2,48 (m, 1H), 2,43 - 2,21 (m, 1H).
82E: isómeros 1 y 2 del 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-butan-1-ol
A una solución de 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (33 mg, 0,081 mmol) en MeOH (810 µl) a temperatura ambiente se añadió borohidruro de sodio (4,59 mg, 0,121 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron.

El filtrado se evaporó al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (0,50 mm de espesor) eluyendo con 30 % de EtOAc/hexanos para obtener el isómero 1 (9 mg, rendimiento del 27 %) y el isómero 2 (7 mg, rendimiento del 21 %).

Isómero 1 (isómero de primera elución): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 3H), 5,16 - 4,94 (m, 2H), 4,35 - 4,16 (m, 2H), 2,17 - 1,98 (m, 2H).

Isómero 2 (isómero de segunda elución): RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 3H), 5,10 - 4,90 (m, 1H), 4,82 (ddd, J = 15,1, 6,2, 3,6 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,10 - 1,93 (m, 2H).

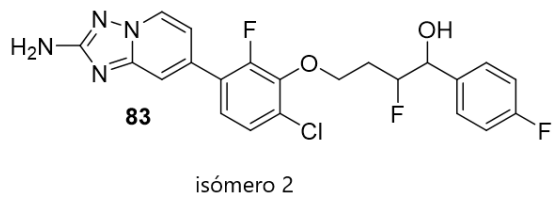
82: isómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol

Una mezcla del isómero 1 de 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (9 mg, 0,022 mmol), (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (10 mg, 0,022 mmol), $PdCl_2$(dtbpf) (1,4 mg, 2,197 µmol) y fosfato de potasio (43,9 µl, 0,088 mmol) en dioxano (110 µl) se calentó a 60 °C durante 12 h bajo nitrógeno. Se añadieron salmuera y EtOAc (1 ml) y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un residuo de color marrón oscuro. El residuo se disolvió en TFA al 50 % en DCM (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5: 95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron hasta el isómero 1 del compuesto del título (3,1 mg).

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,97 - 4,74 (m, 2H), 4,31 - 4,15 (m, 2H), 2,25 - 1,94 (m, 2H).

MS ESI m/z 463,1 $(M+H)^+$.

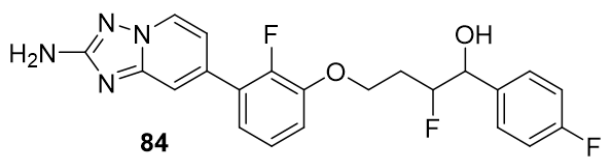
Ejemplo 83: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (isómero 2)



Una mezcla del isómero 2 de 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (9 mg, 0,022 mmol), (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (10 mg, 0,022 mmol), $PdCl_2$(dtbpf) (1,4 mg, 2,197 µmol) y fosfato de potasio (43,9 µl, 0,088 mmol) en dioxano (110 µl) se calentó a 60 °C durante 3 h bajo nitrógeno. Se añadieron salmuera y

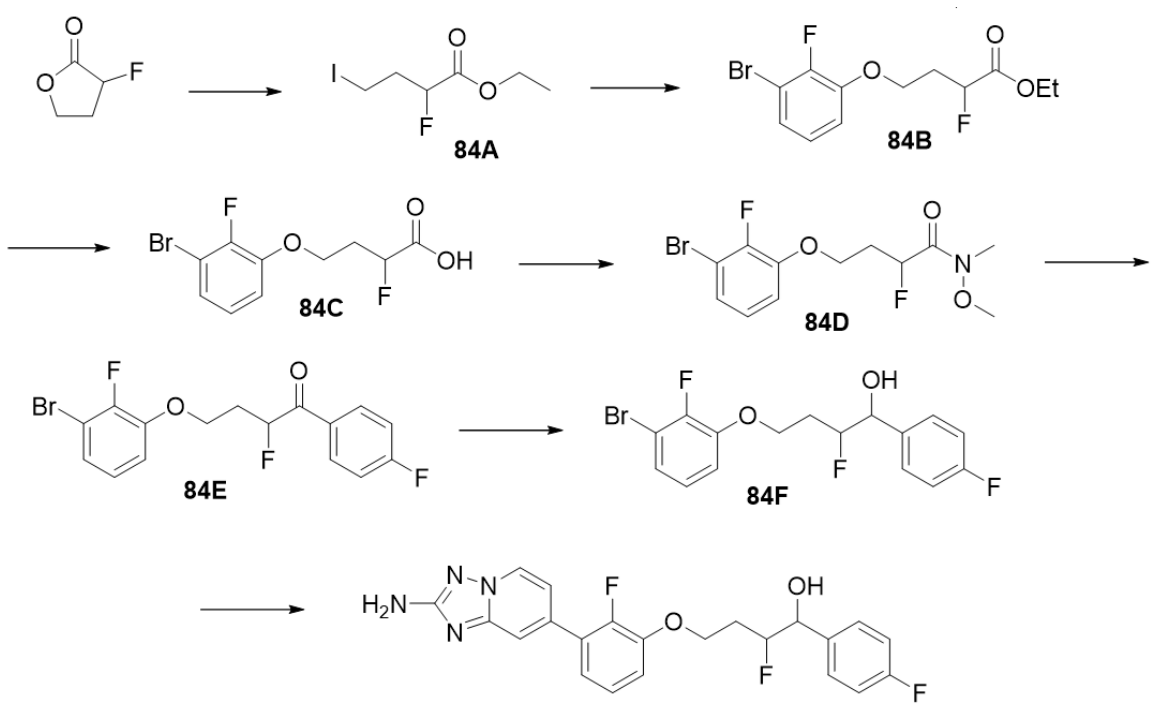
EtOAc (1 ml) y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un residuo de color marrón oscuro. El residuo se disolvió en DCM (0,5 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5: 95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron para obtener el compuesto del título (1,5 mg).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 4H), 7,17 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,04 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,98 - 4,68 (m, 2H), 4,31 - 4,13 (m, 2H), 2,10 - 1,93 (m, 2H).
MS ESI m/z 463,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 84: 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



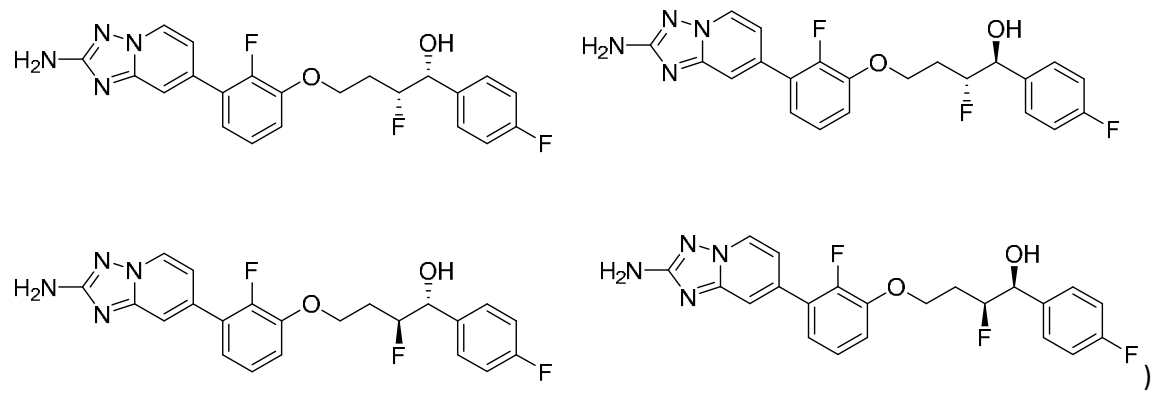
isómeros 1-4

Isómeros 1, 2, 3 y 4 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



isómeros 1-4

(Los 4 diastereómeros no asignados son:



84A: (±)-2-fluoro-4-yodobutanoato de etilo

A una solución de 3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona (10,8 g, 97 mmol) en DCM anhidro (322 ml) se añadió etanol (16,90 ml, 290 mmol). Luego, la reacción se trató con TMSI puro (20,60 ml, 145 mmol) durante 2 min (mediante jeringa). Después de 15 min se retiró el baño y se dejó que la reacción se agitara y calentara lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en éter (425 ml) y se lavó con bisulfito de sodio al 5 % (2 x 15 ml) y salmuera (1 x 5 ml). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente lineal de 100 % de hexanos a 100 % de DCM para obtener el compuesto del título como un líquido naranja pálido (9,3 g).

RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3) δ 5,09 - 4,93 (m, 1H), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,40 - 3,22 (m, 2H), 2,52 - 2,31 (m, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 3H).

84B: (±)-4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo

Se calentó una mezcla de 3-bromo-2-fluorofenol (0,808 g, 4,23 mmol), 2-fluoro-4-yodobutanoato de etilo (1 g, 3,85 mmol) y carbonato de potasio (0,797 g, 5,77 mmol) en acetona (19,23 ml) a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con acetona y el filtrado se evaporó al vacío. Se añadió EtOAc y esta solución se lavó 3 veces con NaOH 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y luego se evaporó al vacío para obtener 4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (726 mg, 2,247 mmol, rendimiento del 58,4 %) como un aceite incoloro.

RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,16 (td, J = 6,6, 2,3 Hz, 1H), 7,02 - 6,86 (m, 2H), 5,32 - 5,12 (m, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 2H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 2,58 - 2,33 (m, 2H), 1,36 - 1,31 (m, 3H).

83C: ácido (±)-4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluorobutanoico

Se agitó una mezcla de 4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (0,73 g, 2,259 mmol) e hidróxido de litio (0,108 g, 4,52 mmol) en THF/agua (1:1) (11,30 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y la LC/MS y la TLC mostraron una reacción completa. Se añadió HCl (5,65 ml, 5,65 mmol) y se formó un precipitado blanco. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para obtener ácido 4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluorobutanoico (620 mg, 2,101 mmol, rendimiento del 93 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,20 - 7,11 (m, 1H), 7,03 - 6,89 (m, 2H), 5,40 - 5,21 (m, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 2H), 2,68 - 2,32 (m, 2H).

83D: (±)-4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida

Se agitó una mezcla de ácido 4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluorobutanoico (0,62 g, 2,101 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,246 g, 2,52 mmol), BOP (1,115 g, 2,52 mmol) y base de Hunig (1,284 ml, 7,35 mmol) en DCM (10,51 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. La LC/MS mostró una reacción completa. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-60 % de EtOAc/hexanos para obtener el compuesto del título (595 mg, 1,760 mmol, rendimiento del 84 %) como un sólido blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-δ 7,23 - 7,11 (m, 1H), 7,01 - 6,90 (m, 2H), 5,67 - 5,47 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,53 - 2,27 (m, 2H).
83E: (±)-4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona
A una solución de 4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (0,595 g, 1,760 mmol) a temperatura ambiente se añadió bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (2,64 ml, 2,64 mmol) gota a gota durante un período de 5 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La LC/MS mostró una reacción completa. Se añadió NH_4Cl saturado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-40 % de EtOAc/hexanos para obtener el compuesto del título (0,596 g, 1,597 mmol, rendimiento del 91 %) como un aceite incoloro.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 - 8,04 (m, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 7,01 - 6,92 (m, 2H), 6,15 - 5,78 (m, 1H), 4,39 - 4,19 (m, 2H), 2,69 - 2,49 (m, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 1H).
84F: 4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol
A una solución de 4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (195 mg, 0,523 mmol) en MeOH (2613 µl) a temperatura ambiente se añadió $NaBH_4$ (29,7 mg, 0,784 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el MeOH al vacío, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para obtener 4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol crudo (210 mg) como un sólido blanco. Este material crudo como mezcla de diastereómeros se utilizó directamente para el siguiente paso.
84: isómeros 1, 2, 3 y 4 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol
Una mezcla de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (282 mg, 0,613 mmol), 4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (209 mg, 0,557 mmol) y $PdCl_2$(dtbpf) (18,15 mg, 0,028 mmol), y fosfato de potasio (1114 µl, 2,228 mmol) en dioxano (2785 µl) se calentó bajo nitrógeno a 60 °C durante 1 h. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para obtener el producto

crudo. El producto se disolvió en MeOH (2,5 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (1393 µl, 5,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2,5 h. Se eliminó el MeOH al vacío y el residuo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5: 95 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 10 mM de acetato de amonio. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron para obtener el primer isómero eluido A (76 mg, rendimiento del 31 %) y el segundo isómero eluido B (48 mg, rendimiento del 18 %).

El primer isómero eluido A se purificó mediante cromatografía SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralcel OJ-H, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; velocidad de flujo: 85 ml/min; temperatura de columna: 45 °C. Gradiente: fase móvil A (CO_2) y fase móvil B (MeOH con DEA al 0,1 %). La purificación mediante SFC produjo el primer enantiómero eluido como isómero 1 (21 mg) y el segundo enantiómero eluido como isómero 2 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (21 mg).

84 - Isómero 1:

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 7,32 - 7,11 (m, 5H), 7,03 (br d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,95 - 4,69 (m, 2H), 4,32 - 4,07 (m, 2H).

MS ESI m/z 429,0 $(M+H)^+$.

85 - Isómero 2: el mismo MS y datos de RMN ^{1}H como isómero 1.

Ejemplo 86-87

El segundo isómero eluido B se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralcel OJ-H, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; velocidad de flujo: 85 ml/min; temperatura de columna: 45 °C. Gradiente: fase móvil A (CO_2) y fase móvil B (MeOH con DEA al 0,1 %). La purificación mediante SFC dio el primer enantiómero eluido como isómero 3 **86** (11 mg) y el segundo enantiómero eluido como isómero 4 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol **87** (10 mg).

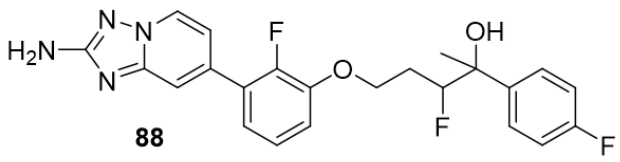
86 - Isómero 3:

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 - 8,49 (m, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 3H), 7,26 - 7,14 (m, 5H), 7,03 (br d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,84 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,90 - 4,70 (m, 2H), 4,32 - 4,12 (m, 2H).

MS ESI m/z 429,0 $(M+H)^+$.

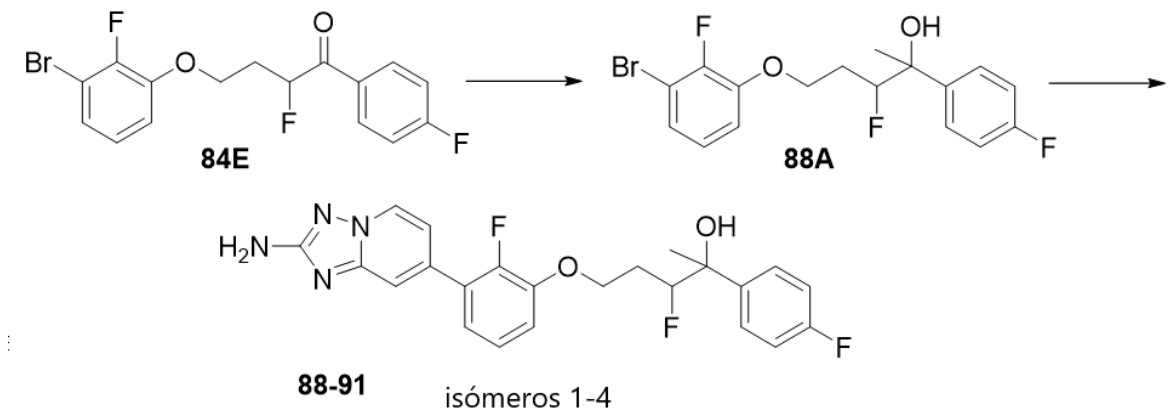
87- Isómero 4: el mismo MS y datos de RMN ^{1}H como isómero 3.

Ejemplo 88: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol

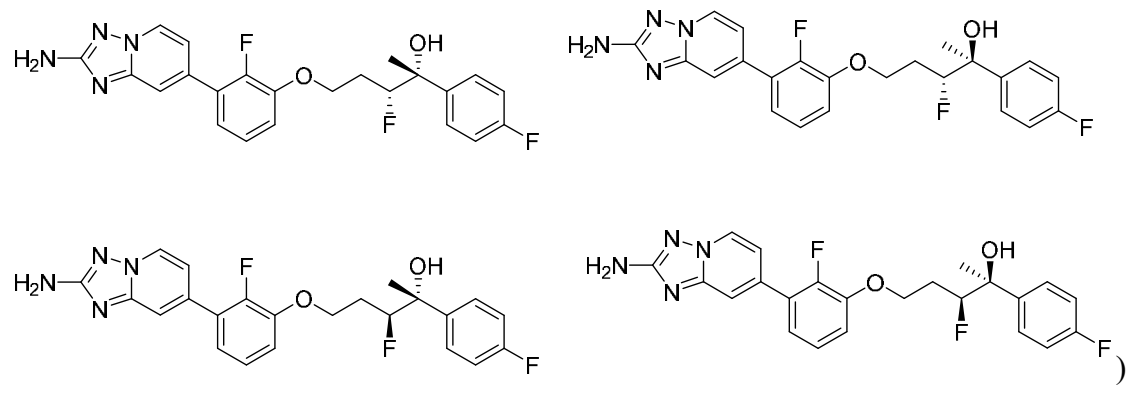


isómeros 1-4

Isómeros 1, 2, 3 y 4 de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol



(Los 4 diastereómeros no asignados son:


)

88A: 5-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol

A una solución de 4-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona **84E** (195 mg, 0,523 mmol) en THF (2613 µl) a temperatura ambiente se añadió bromuro de metilmagnesio en éter (261 µl, 0,784 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió NH_4Cl saturado y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para obtener 5-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (205 mg). El producto crudo se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

88: isómeros 1, 2, 3 y 4 de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol

Una mezcla de 5-(3-bromo-2-fluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (200 mg, 0,514 mmol), (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (260 mg, 0,565 mmol), $PdCl_2$(dtbpf) (16,75 mg, 0,026 mmol) y fosfato de potasio (1,1 ml, 2,055 mmol) en dioxano (2,6 ml) se purgó con N_2 durante 3 min y luego se calentó a 60 °C durante 1 h. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió HCl, 4 M en dioxano (1,3 ml, 5,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa (columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0,1 % de

ácido trifluoroacético; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %) para obtener una mezcla de dos diastereómeros (152 mg, rendimiento del 58,0 %). Esta mezcla se purificó de nuevo mediante cromatografía SFC preparativa (columna: Chiralcel OJ-H, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A (CO_2); fase móvil B (MeOH con DEA al 0,1 %) para obtener los siguientes cuatro isómeros de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol:

88 - Isómero 1 (4,5 mg): tiempo de retención = 5,0 min

MS ESI m/z 443,1 $(M+H)^+$

89 - Isómero 2 (4,6 mg): tiempo de retención = 5,4 min

MS ESI m/z 443,1 $(M+H)^+$

90 - Isómero 3 (51 mg): tiempo de retención = 6,4 min

MS ESI m/z 443,1 $(M+H)^+$

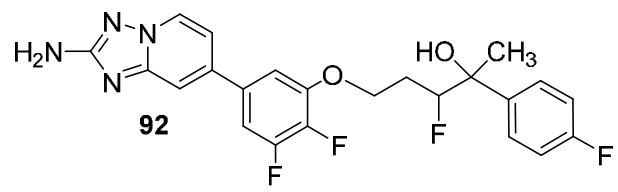
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,28 - 7,07 (m, 6H), 4,91 - 4,66 (m, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,88 - 1,67 (m, 1H), 1,54 (s, 3H).

91 - Isómero 4 (54 mg): tiempo de retención = 8,4 min

El MS y los datos de RMN ^{1}H son los mismos que los del isómero 3.

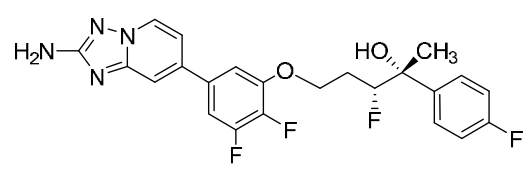
Se utilizó SFC analítico para determinar el %ee y el tiempo de retención. Condiciones: columna: Chiralcel OJ-H, 4,6 mm x 100 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2; fase móvil B: MeOH; temperatura: 50 °C; elución isocrática 15 % de B durante 12 min; flujo: 2 ml/min; detección: UV (220 nm).

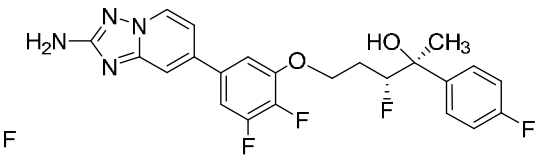
Ejemplo 92: 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol

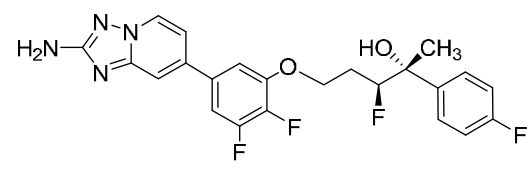


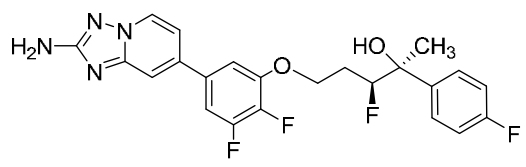
92

(Los 4 diastereómeros no asignados son:









)

Preparación similar al Ejemplo **84**.

92A: 2-fluoro-4-yodobutanoato de etilo:

A una solución de 3-fluorodihidrofurano-2(3H)-ona (5,1 g, 49,0 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se añadió etanol (8,6 ml, 147 mmol), seguido de yoduro de trimetilsililo puro (9,8 ml, 68,9 mmol) durante 2 min. Una vez completada la adición, la reacción se colocó en un baño de hielo/agua durante 15 min y luego se dejó agitar mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió

en EtOAc (425 ml) y la capa orgánica se lavó con bisulfito de sodio al 5 % en agua (2 x 15 ml), salmuera (1 x 5 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano al 0-100 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 2-fluoro-4-yodobutanoato de etilo (9,28 g, 35,68 mmol, 72,8 %).

RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,24 (dd, J = 8,7, 6,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 5,40 - 5,22 (m, 1H), 4,37 - 4,21 (m, 4H), 2,60 - 2,40 (m, 1H), 2,29 (ddt, J = 17,6, 14,9, 4,6 Hz, 1H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

92B: (A3255-027): 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo:

A una botella de presión de 150 ml bajo N_2 se añadió 2-fluoro-4-yodobutanoato de etilo (1,0 g, 3,85 mmol), 5-bromo-2,3-difluorofenol (885 mg, 4,23 mmol), carbonato de potasio (800 mg, 5,79 mmol) y acetona (30 ml). La reacción se tapó de forma segura y se calentó a 65 °C durante 18 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se enjuagó bien con acetona y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró a través de una frita de 45 miligramos y el disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (1,47 g, 4,31 mmol, cuant.) que se utilizó sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,04 - 6,96 (m, 1H), 6,92 (dt, J = 6,4, 2,1 Hz, 1H), 5,27 - 5,07 (m, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 2H), 2,57 - 2,33 (m, 2H), 1,40 - 1,39 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

92C (A3255-028): ácido 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoico:

A una solución de 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (1,47 g, 4,31 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y agua (10 ml) se añadió hidróxido de litio (252,3 mg, 10,54 mmol). La reacción se sonicó brevemente para romper los trozos sólidos de hidróxido de litio y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 70 min. La mayor parte del disolvente se eliminó al vacío y el residuo se enfrió en un baño de hielo/agua y se trató lentamente con HCl, 1 M en agua (11 ml, 11,00 mmol) con agitación rápida. La reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo nuevamente con EtOAc adicional (2 x 25 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse para obtener el compuesto del título ácido 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoico (1,26 g, 4,02 mmol, 93 %) que se usó directamente sin purificación adicional.

92D (A3255-029): 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida

A una solución de ácido 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoico (1,26 g, 4,02 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina (475 mg, 4,87 mmol) en DCM se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,5 ml, 20,04 mmol). La reacción se enjuagó brevemente con N_2, se trató con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (2,3 g, 5,20 mmol), se tapó y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-75 % en hexano para obtener el compuesto del título 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (1,01 g, 2,84 mmol, 70,5 %).

RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 6,99 (ddd, J = 9,2, 6,2, 2,3 Hz, 1H), 6,93 (dt, J = 6,4, 2,2 Hz, 1H), 5,62 - 5,43 (m, 1H), 4,32 - 4,17 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,55 - 2,30 (m, 2H).
LCMS (ESI, m/z): 355,9, 357,9 [M+H]+
92E (A3255-032): 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona
A una solución helada de 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (1,01 g, 2,84 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió lentamente solución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio de 1,0 M en THF (3,4 ml, 3,40 mmol). La reacción se agitó en frío durante 15 min, luego se retiró el baño y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h y 45 min. La reacción se extinguió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y luego se diluyó con EtOAc (40 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 40 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM al 0-65 % en hexano para obtener el compuesto del título 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (931 mg, 2,38 mmol, 84 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,16 - 8,04 (m, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 7,02 (ddd, J = 9,0, 6,4, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (dt, J = 6,4, 2,1 Hz, 1H), 6,03 - 5,81 (m, 1H), 4,40 - 4,20 (m, 2H), 2,70 - 2,50 (m, 1H), 2,50 - 2,32 (m, 1H).
92F (A3255-075): 5-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol
A una solución de 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (150 mg, 0,383 mmol) en THF (3 ml) bajo atmósfera de N_2 se añadió solución de bromuro de metilmagnesio de 3,0 M en éter dietílico (385 µl, 1,155 mmol) con agitación rápida y la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 50 min. Se añadió una solución adicional de bromuro de metilmagnesio de 3,0 M en éter dietílico (385 µl, 1,155 mmol) y se dejó reposar la reacción a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y se diluyó con EtOAc (75 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 5 ml), salmuera (1 x 5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM al 0-100 % en hexano para proporcionar el compuesto del título 5-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (112 mg, 0,275 mmol, 71,7 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,96 (ddd, J = 9,2, 6,2, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (dt, J = 6,4, 2,2 Hz, 1H), 4,99 - 4,76 (m, 1H), 4,21 - 3,95 (m, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 1H), 1,70 (d, J = 2,0 Hz, 3H).
92G (A3255-077): (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3,4-difluoro-5-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipentil)oxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo
Al matraz que contenía 5-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (112 mg, 0,275 mmol) se añadió (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 0,304 mmol), dioxano (6 ml) y fosfato de potasio tribásico, 2,0 M en agua (550 µl, 1,100 mmol). La

reacción se enjuagó con argón y se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron. Luego, la reacción se trató con dicloro[1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno]paladio(II), 99 % (12 mg, 0,018 mmol), se enjuagó bien nuevamente con argón, se equipó con un condensador de agua fría y se calentó a 115 °C durante 2,5 h. La reacción se diluyó con agua (15 ml) y EtOAc (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (1 x 25 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAC al 0-100 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3,4-difluoro-5-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipentil)oxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (144,3 mg, 0,218 mmol, 79 %).
LCMS (ESI, m/z): 661,2 $[M+H]^+$.

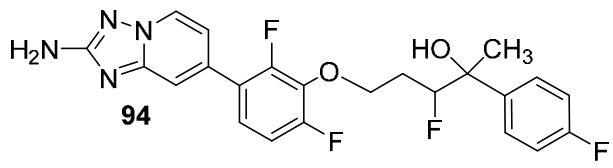
92: enantiómero 1 de 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol

A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3,4-difluoro-5-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipentil)oxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (144 mg, 0,218 mmol) en MeOH (2,0 ml) se añadió solución de HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (410 µl, 1,640 mmol). La reacción se tapó y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 35 min, luego se calentó a 65 °C durante 3 h y 45 min. Luego, la reacción se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se calentó a 60 °C durante 3 h o hasta que se determinara que la reacción finalizó mediante LC/MS. Los componentes volátiles se eliminaron con una corriente suave de nitrógeno y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 25-65 % de B durante 20 min; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol racémico. Este material racémico se purificó posteriormente mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IA, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: i-PrOH con NH4OH al 0,1 %; gradiente de elución: isocrático 40 % de B durante 25 min; velocidad de flujo: 85 ml/min; temperatura de columna: 40 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (240 nm). Las fracciones que contenían el primer isómero en eluir de la columna SFC preparativa se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar enantiómero 1 de 75-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (27,3 mg, 0,059 mmol, 27,2 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 7,35 (br d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,06 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,87 - 4,66 (m, 1H), 4,27 (br dd, J = 5,7, 3,0 Hz, 2H), 2,13 - 1,92 (m, 1H), 1,91 - 1,68 (m, 1H), 1,54 (s, 3H).

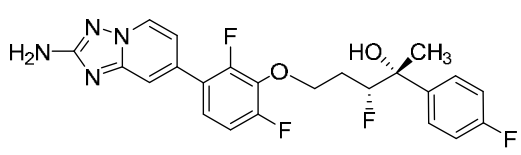
LCMS (ESI, m/z): 461,1 $[M+H]^+$.

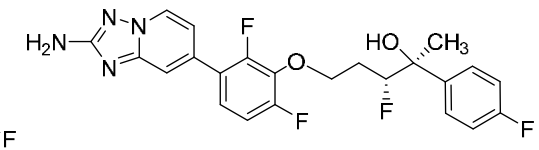
Ejemplo 93: enantiómero 2 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol
El compuesto del título enantiómero 2 de 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (27,3 mg, 0,059 mmol, 27,2 %) se obtuvo como el segundo isómero de elución de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 92**.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 - 7,43 (m, 3H), 7,35 (br d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,06 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,84 - 4,69 (m, 1H), 4,37 - 4,20 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,70 (m, 1H), 1,54 (s, 3H).
MS ESI m/z 461,1 $(M+H)^+$.

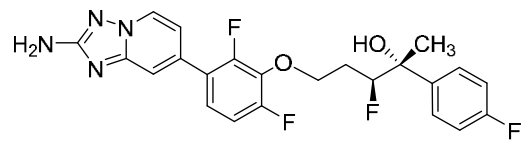
Ejemplo 94: enantiómero 1 de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol

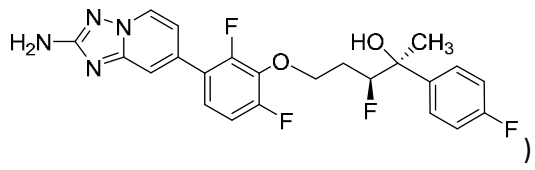


(Los 4 diastereómeros no asignados son:









)

94A: 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo
A un matraz seco de 100 ml bajo N_2 se añadió 3-bromo-2,6-difluorofenol (845 mg, 4,04 mmol), acetona (35 ml) y 2-fluoro-4-yodobutanoato de etilo (1,0 g, 3,85 mmol). La reacción se enjuagó brevemente con N_2, se trató con carbonato de potasio (800 mg, 5,79 mmol), se equipó con un condensador de agua fría y se calentó a 60 °C durante 18 h. La reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite, la capa se enjuagó bien con acetona y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1,0 M (3 x 10 ml), agua (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (1,04 g, 3,05 mmol, 79 %) que se usó sin purificación adicional.
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,25 - 7,17 (m, 1H), 6,93 - 6,77 (m, 1H), 5,38 - 5,14 (m, 1H), 4,44 - 4,24 (m, 4H), 2,58 - 2,22 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 3H).
94B: ácido 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoico

A una solución de 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (1,04 g, 3,05 mmol) en una mezcla de THF (15 ml) y agua (7,5 ml) se añadió hidróxido de litio (175 mg, 7,31 mmol). La reacción se enjuagó brevemente con N_2, se tapó y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Parte del disolvente se eliminó al vacío. Posteriormente, la reacción se enfrió en un baño de hielo/agua y se trató lentamente con HCl, 1 M en agua (7,5 ml, 7,50 mmol). La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título ácido 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoico (977 mg, 3,12 mmol, cuant.) que se usó sin purificación adicional.
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,24 (ddd, J = 9,1, 7,2, 5,3 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 10,0, 9,1, 2,0 Hz, 1H), 5,47 - 5,25 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 2H), 2,62 - 2,25 (m, 2H)
94C: 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida
A una solución de ácido 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoico (977 mg, 3,12 mmol) en DCM (25 ml) se añadió N,O-dimetilhidroxilamina (365 mg, 3,74 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,75 ml, 15,75 mmol). La reacción se enjuagó brevemente con N_2, luego se trató con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,8 g, 4,07 mmol), se tapó y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se trató con N,O-dimetilhidroxilamina adicional (365 mg, 3,74 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2,75 ml, 15,75 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,8 g, 4,07 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante varias horas, momento en el que se eliminó el disolvente bajo una suave corriente de nitrógeno. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAC al 0-100 % en hexano para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (800 mg, 2,25 mmol, 72 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,23 (ddd, J = 9,1, 7,2, 5,4 Hz, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 1H), 5,71 - 5,52 (m, 1H), 4,47 - 4,30 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,47 - 2,19 (m, 2H)
LCMS (ESI, m/z): 355,8, 357,8 $[M+H]^+$.
94D: 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona
A una solución de 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (800 mg, 2,246 mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 °C se añadió lentamente (durante 3-4 min) una solución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio 1,0 M en THF (2,7 ml, 2,70 mmol). Una vez completada la adición, la reacción se agitó en frío durante 10 min, luego se retiró el baño y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 3,5 h. La reacción se detuvo mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (15 ml) y se diluyó con EtOAc (40 ml). Las capas se separaron y la capa de agua se extrajo nuevamente con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM al 0-100 % en hexano para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (815 mg, 2,08 mmol, 93 %).

RMN ^{1}H (600 MHz, cloroformo-d) δ 8,16 - 8,04 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 3H), 6,89 (td, J = 9,6, 2,1 Hz, 1H), 6,12 - 5,92 (m, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 2H), 2,65 - 2,44 (m, 1H), 2,40 - 2,21 (m, 1H.)

94E : 5-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol

A una solución de 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (173 mg, 0,442 mmol) en THF (3 ml) bajo N_2 se añadió solución de bromuro de metilmagnesio de 3,0 M en éter dietílico (450 µl, 1,350 mmol) con agitación rápida. La reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 90 min. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (5 ml) y se diluyó con EtOAc (75 ml). Las capas se separaron y la capa de agua se extrajo nuevamente con EtOAc (1 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1 x 5 ml), salmuera (1 x 5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse para obtener el compuesto del título 5-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (205 mg, 0,503 mmol, cuant.) que se utilizó sin purificación adicional.

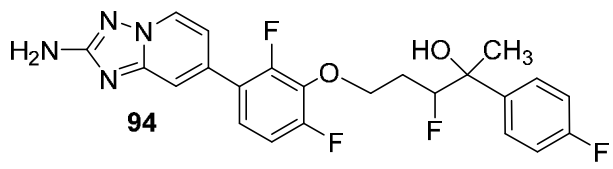
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,19 (ddd, J = 9,1, 7,2, 5,3 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 6,81 (ddd, J = 10,1, 9,1, 2,1 Hz, 1H), 5,06 - 4,85 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,88 - 1,63 (m, 4H).

94F (A3255-076):

A un matraz que contenía 5-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (205 mg, 0,503 mmol) se añadió (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato) de *terc*-butilo (255 mg, 0,554 mmol), dioxano (7 ml) y fosfato de potasio tribásico, 2,0 M en agua (1,00 ml, 2,000 mmol). La reacción se enjuagó con argón y se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron. Luego, la reacción se trató con dicloro[1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno]paladio(II), (16 mg, 0,025 mmol), se enjuagó bien con argón, se equipó con un condensador de agua fría y se calentó a 115 °C durante 2,5 h. La reacción se diluyó con agua (15 ml) y EtOAc (100 ml) y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo nuevamente con EtOAc (3 x 25 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 5 ml), salmuera (1 x 5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAC al 0-100 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2,4-difluoro-3-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipentil)oxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (333 mg, 0,504 mmol, cuant.).

LCMS (ESI, m/z): 661,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94: enantiómero 1 de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol



94

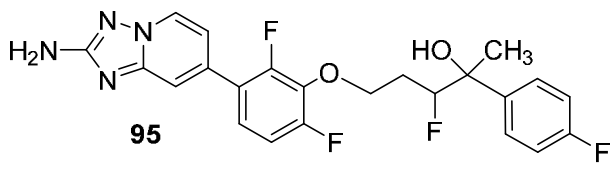
A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2,4-difluoro-3-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipentil)oxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (333 mg,

0,504 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (4 ml, 51,9 mmol) y la solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo una suave corriente de nitrógeno y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 29-69 % de B durante 20 min; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol racémico. Este material racémico se purificó posteriormente mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IC, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: i-PrOH con NH4OH al 0,1 %; gradiente de elución: isocrático 25 % de B durante 28 min; velocidad de flujo: 85 ml/min; temperatura de columna: 40 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (240 nm). Las fracciones que contenían el primer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar enantiómero 1 de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (13,9 mg, 0,030 mmol, 28,4 %).

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 (br d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,87 - 4,68 (m, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 2H), 2,02 - 1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,62 (m, 1H), 1,54 (d, J = 1,3 Hz, 3H).

LCMS (ESI, m/z): 461,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95: enantiómero 2 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol



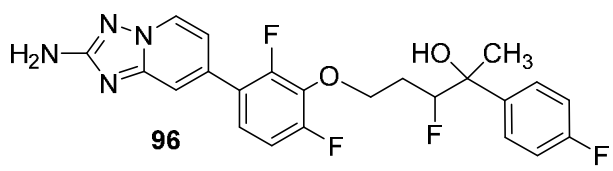
95

El compuesto del título enantiómero 2 de 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (14,9 mg, 0,032 mmol, 30,4 %) se obtuvo como el segundo enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 94**.

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (dd, J = 7,0, 3,2 Hz, 1H), 7,49 (br d, J = 2,1 Hz, 3H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,15 (td, J = 8,6, 3,7 Hz, 2H), 7,01 (br d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,07 (br s, 2H), 5,59 (s, 1H), 4,87 - 4,65 (m, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 2,17 - 1,95 (m, 2H), 1,67 - 1,47 (m, 4H).

MS ESI m/z 461,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 96: enantiómero 3 de 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol



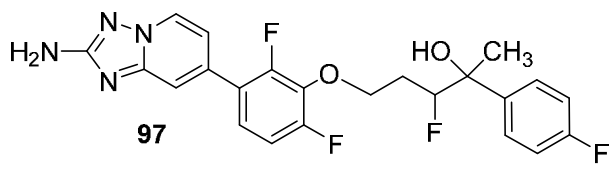
96

El compuesto del título enantiómero 2 de 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (14,9 mg, 0,032 mmol, 30,4 %) se obtuvo como el tercer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 94**.

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,61 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 3H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 (br d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,91 - 4,65 (m, 1H), 4,31 - 4,13 (m, 2H), 2,03 - 1,84 (m, 1H), 1,84 - 1,62 (m, 1H), 1,54 (d, J = 1,3 Hz, 3H).

MS ESI m/z 461,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 97: enantiómero 4 de 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol



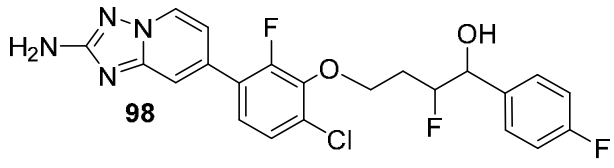
97

El compuesto del título enantiómero 2 de 5-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (14,9 mg, 0,032 mmol, 30,4 %) se obtuvo como el cuarto enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 94**.

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,61 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 7,37 (dt, J = 8,3, 6,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 7,00 (br d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,07 (br s, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,88 - 4,68 (m, 1H), 4,17 (br d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,03 - 1,65 (m, 2H), 1,54 (br s, 3H)

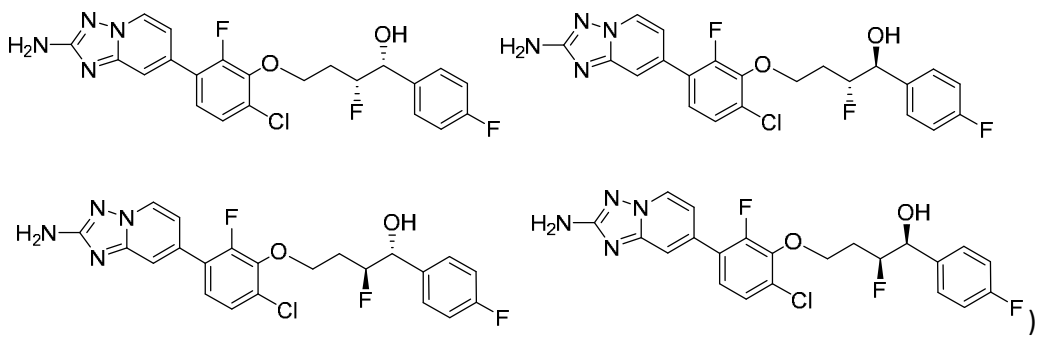
MS ESI m/z 461,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 98: enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



98

(Los 4 diastereómeros no asignados son:



)

98A: 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo

A un matraz de fondo redondo seco de 100 ml bajo N_2 se añadió 2-fluoro-4-yodobutanoato de etilo (1,0 g, 3,85 mmol), 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol (910 mg, 4,04 mmol), acetona (20 ml) y carbonato de potasio (800 mg, 5,79 mmol). La reacción se enjuagó brevemente con N_2, se equipó con un condensador de agua fría y se calentó a 60 °C durante 18 h. La reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite, se enjuagó bien con acetona y el filtrado se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en EtOAc (225 ml) y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1,0 M (3 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (1,36 g, 3,80 mmol, 99 %) que se usó sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,25 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,41 - 5,20 (m, 1H), 4,41 - 4,19 (m, 4H), 2,60 - 2,39 (m, 1H), 2,36 - 2,20 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

98B: ácido 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluorobutanoico

A un matraz que contenía 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (1,05 g, 2,94 mmol) se añadió THF (15 ml) y agua (7,5 ml). La reacción se enjuagó brevemente con N_2, luego se trató con hidróxido de litio (170 mg, 7,10 mmol). La reacción se tapó y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Parte del disolvente se eliminó al vacío y la reacción se enfrió en un baño de hielo/agua y se trató lentamente con HCl (1,0 M en agua, 7,5 ml, 7,5 mmol) hasta alcanzar un pH de 2. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título ácido 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluorobutanoico

(931 mg, 2,83 mmol, 96 %) que se utilizó sin purificación adicional.

98C: 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida

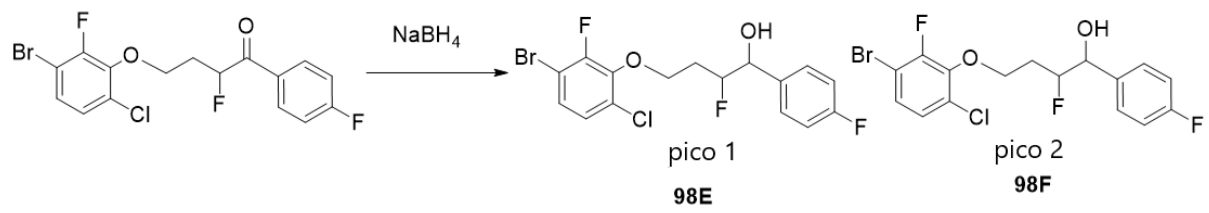
A un matraz que contenía ácido 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluorobutanoico (931 mg, 2,83 mmol) se añadió N,O-dimetilhidroxilamina (331 mg, 3,39 mmol), DCM (25 ml) y N,N-diisopropiletilamina (2,5 ml, 14,31 mmol). La reacción se enjuagó brevemente con N_2, se trató con BOP (1,63 g, 3,69 mmol), se tapó y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción cruda se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAC al 0-100 % en hexano para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (904 mg, 2,43 mmol, 86 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,24 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,83 - 5,56 (m, 1H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,57 - 2,21 (m, 2H) MS ESI m/z 371,8, 373,8 $(M+H)^+$.

98D: 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona

A una solución de 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (600 mg, 1,610 mmol) en THF anhidro (8 ml) a 0 °C se añadió lentamente (durante 2-3 min) una solución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio de 1,0 M en THF (1,9 ml, 1,900 mmol). La reacción se agitó en frío durante 10 min, luego se retiró el baño y se dejó que la reacción se calentara lentamente a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl

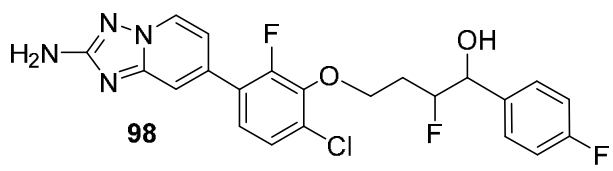
acuoso saturado (10 ml) y se diluyó con EtOAc (35 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse. La reacción cruda se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM a 0-100 % en hexano para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (596,3 mg, 1,46 mmol, 91 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,11 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H, and CDCl3), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 6,21 - 5,97 (m, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 2H), 2,70 - 2,50 (m, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 1H).
98E: 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol, Pico 1



A una solución de 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (400 mg, 0,981 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (56 mg, 1,480 mmol) durante 1 min y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se diluyó con EtOAc (125 ml). La capa de agua se extrajo nuevamente con EtOAc (3 x 25 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa utilizando una columna Sunfire C18 Prep OBD de 10 micrones y 50x250 mm, con un gradiente (ACN/agua/TFA al 0,05 %) de 40 % de B a 70 % de B durante 40 min, (par de solventes: solvente A: acetonitrilo al 5 %/agua al 95 %/TFA al 0,05 %; solvente B: acetonitrilo al 95 %/agua al 5 %/TFA al 0,05 %, detección UV = 220 nm) para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol, Pico 1 (144,8 mg, 0,353 mmol, 36 %) como primer material de elución.
RMN ^{1}H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 3H), 5,10 - 4,88 (m, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 1H), 4,24 (br t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,57 (br s, 1H), 2,13 - 1,91 (m, 2H)
98F: 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol, Pico 2
El compuesto del título 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol, Pico 2 (127,3 mg, 0,311 mmol, 31,7 %) se obtuvo como el segundo material de elución de la purificación de C18 en la preparación del **Ejemplo 98E**.
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,41 (ddd, J = 8,5, 5,4, 2,7 Hz, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 3H), 5,17 - 4,93 (m, 2H), 4,34 - 4,17 (m, 2H), 2,35 (br s, 1H), 2,19 - 1,97 (m, 2H)
98G: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo
A una solución de 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol, Pico 1 **98E** (145 mg, 0,354 mmol) y (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (180 mg, 0,391 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió fosfato de potasio tribásico, 2 M en agua (710 µl, 1,420 mmol). La reacción se enjuagó muy bien con argón durante 3-4 min y luego se trató con dicloro[1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno]paladio(II), 99 % (12 mg, 0,018 mmol). La reacción se enjuagó nuevamente muy bien con argón, se tapó de forma segura y se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 4 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse para obtener el compuesto del título (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo que se usó sin purificación adicional.
MS ESI m/z 663,0, 665,0 $(M+H)^+$.

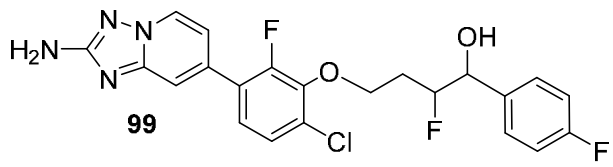
Ejemplo 98: enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (235 mg, 0,354 mmol) en MeOH (1,5 ml) se añadió HCl, 4 M en dioxano (900 µl, 3,60 mmol) y la reacción se calentó en un baño de arena a 60 °C durante 1 h. La reacción se trató con HCl adicional, 4 M en dioxano (1,8 ml, 1,80 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1,5 h. Los volátiles se eliminaron bajo una suave corriente de nitrógeno y el material crudo se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IC, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: MeOH con DEA al 0,1 %; gradiente de elución: isocrático 40 % de B durante 30 min; velocidad de flujo: 90 ml/min; temperatura de columna: 40 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (240 nm). Las fracciones que contenían el primer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Luego, este material se purificó de nuevo mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Whelk-01 (R,R), 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: MeOH con DEA al 0,1 %; gradiente de elución: isocrático 20 % de B durante 30 min; velocidad de flujo: 90 ml/min; temperatura de columna: 40 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (240 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Luego, este material se purificó de nuevo mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: columna: Waters BEH C18, 19 mm x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; gradiente: 15-59 % de B durante 20 min; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante

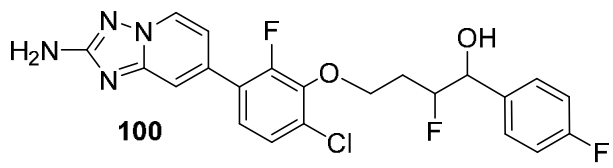
evaporación centrífuga para obtener el compuesto del título enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (24,8 mg, 0,054 mmol, 15 %).
MS ESI m/z 463,00, 464,95 $(M+H)^+$.

Ejemplo 99: enantiómero 2 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



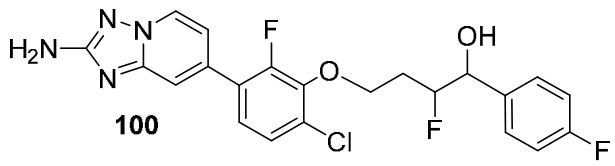
El compuesto del título enantiómero 2 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (31 mg, 0,067 mmol, 18 %) se obtuvo como el segundo enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 98**.
MS ESI m/z 463,00, 465,00 $(M+H)^+$.

Ejemplo 100: enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



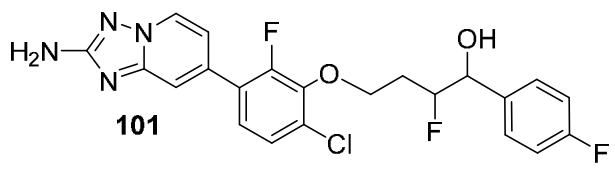
100A: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo
A una solución de 4-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (127,3 mg, 0,311 mmol), **Pico 2 98F** y (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (160 mg, 0,348 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió fosfato de potasio tribásico, 2 M en agua (620 µl, 1,240 mmol). La reacción se enjuagó muy bien con argón y luego se trató con dicloro[1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno]paladio(II), 99 % (12 mg, 0,018 mmol). La reacción se enjuagó nuevamente muy bien con argón, se tapó de forma segura y se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 2,5 h. La reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse para obtener el compuesto del título (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo, que se usó sin purificación adicional.
MS ESI m/z 663,05 $(M+H)^+$.

Ejemplo 100: enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



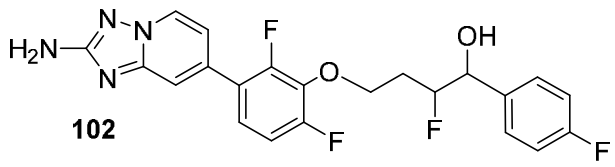
A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (206 mg, 0,311 mmol) en MeOH (1,5 ml) se añadió HCl, 4 M en dioxano (800 µl, 3,20 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 h. La reacción se trató con HCl adicional, 4 M en dioxano (1,0 ml, 1,0 mmol) y se calentó a 60 °C hasta que se determinó que la reacción estaba completa mediante análisis LC/MS. Los volátiles se eliminaron bajo una suave corriente de nitrógeno y el material crudo se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Celulosa Lux-2, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: MeOH con DEA al 0,1 %; gradiente de elución: isocrático 30 % de B durante 50 min; velocidad de flujo: 85 ml/min; temperatura de columna: 40 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (240 nm). Las fracciones que contenían el primer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (38,7 mg, 0,054 mmol, 15 %).
MS ESI m/z 663,05 $(M+H)^+$.

Ejemplo 101: enantiómero 2 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol

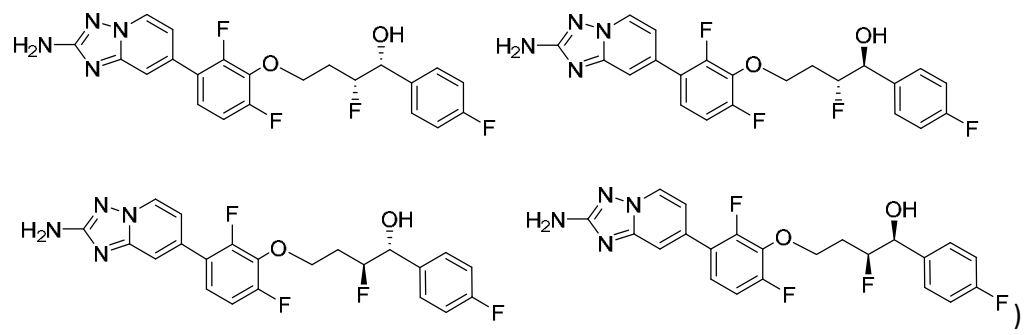


El compuesto del título enantiómero 2 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (49,4 mg, 0,107 mmol, 27,5 %) se obtuvo como el segundo enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación de **Ejemplo 100**.

Ejemplo 102: enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



(Los 4 enantiómeros no asignados son:



102A: 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol

A una solución de 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (291 mg, 0,744 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió lentamente borohidruro de sodio (43 mg, 1,137 mmol) con agitación rápida y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se extinguió cuidadosamente con agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (150 ml). La capa de agua se lavó con EtOAc (3 x 20 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (296 mg, 0,753 mmol, cuant.) que se usó sin purificación adicional.

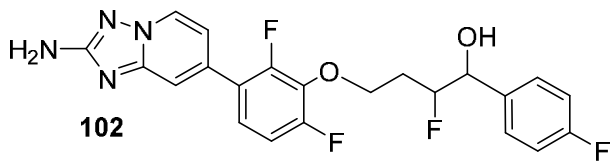
102B: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2,4-difluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(3-bromo-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (200 mg, 0,509 mmol) y (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (258 mg, 0,560 mmol) en dioxano (6 ml) se añadió fosfato de potasio tribásico, 2,0 M en agua (1,0 ml, 2,000 mmol). La reacción se enjuagó con argón, se trató con dicloro[1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (20 mg, 0,031 mmol), se enjuagó nuevamente con argón, se tapó de forma segura y se calentó a 60 °C durante 100 min. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se lavó con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAC al 0-75 % en hexano para obtener el compuesto del título (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2,4-difluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (326 mg, 0,504 mmol, 99 %).

RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,11 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H, and $CDCl_3$), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 6,21 - 5,97 (m, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 2H), 2,70 - 2,50 (m, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 1H)

MS ESI m/z 647,15 $(M+H)^+$.

Ejemplo 102: enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol

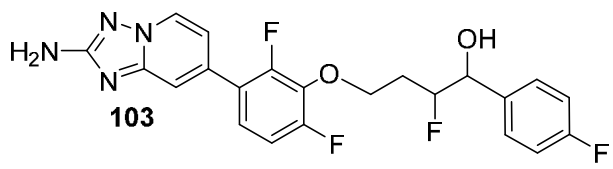


102

A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2,4-difluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (326 mg, 0,504

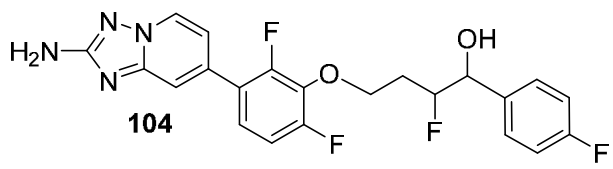
mmol) en MeOH (2 ml) se añadió HCl, 4,0 M en dioxano (3,0 ml, 12,00 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 90 min. Los volátiles se eliminaron bajo una suave corriente de N_2 y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IC, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: i-PrOH con NH4OH al 0,1 %; gradiente de elución: isocrático 30 % de B durante 31,5 min; velocidad de flujo: 90 ml/min; temperatura de columna: 40 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm). Las fracciones que contenían el primer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó de nuevo mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IA, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: i-PrOH con NH4OH al 0,1 %; gradiente de elución: isocrático 35 % de B durante 40 min; velocidad de flujo: 90 ml/min; temperatura de columna: 40 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (29,8 mg, 0,067 mmol, 13,1 %).
MS ESI m/z 447,05 $(M+H)^+$.

Ejemplo 103: enantiómero 2 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



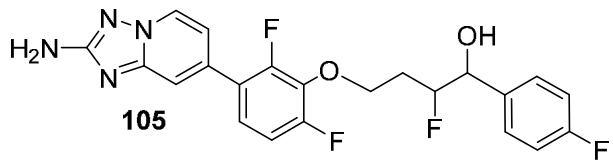
El compuesto del título enantiómero 2 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (34,1 mg, 0,076 mmol, 15 %) se obtuvo como el segundo enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del Ejemplo **102**.
MS ESI m/z 447,05 $(M+H)^+$.

Ejemplo 104: enantiómero 3 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



El compuesto del título enantiómero 3 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (20,9 mg, 0,047 mmol, 9,2 %) se obtuvo como el tercer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del Ejemplo **102**.
MS ESI m/z 447,05 $(M+H)^+$.

Ejemplo 105: enantiómero 4 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol

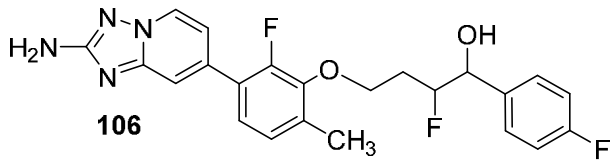


105

El compuesto del título enantiómero 4 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (49,2 mg, 0,110 mmol, 21,6 %) se obtuvo como el cuarto enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del Ejemplo **102**.

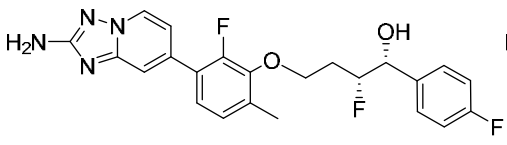
MS ESI m/z 447,05 $(M+H)^+$.

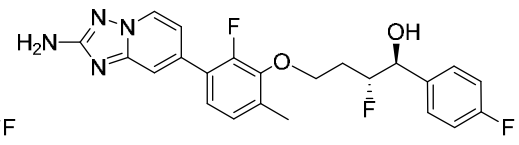
Ejemplo 106: enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol

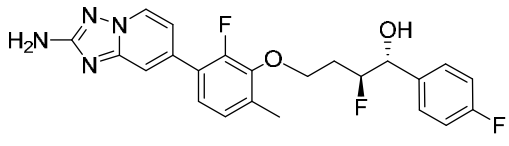


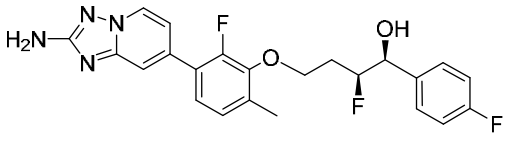
106

(Los 4 enantiómeros no asignados son:









)

106A: 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo

A un matraz seco de 100 ml bajo N_2 se añadió 3-bromo-2-fluoro-6-metilfenol (828 mg, 4,04 mmol), acetona (35 ml) y 2-fluoro-4-yodobutanoato de etilo (1,0 g, 3,85 mmol). La reacción se enjuagó brevemente con N_2, se trató con carbonato de potasio (800 mg, 5,79 mmol), se equipó con un condensador de agua fría y se calentó a 60 °C durante 18 h. La reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite y el filtrado se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio de 1,0 M (3 x 10 ml), agua (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse. El análisis de RMN ^{1}H indicó que la reacción no se había completado. El residuo se volvió a disolver en acetona (25 ml) y se trató con 3-bromo-2-fluoro-6-metilfenol adicional (41 mg, 0,2 mmol) y K_2CO_3 adicional (800 mg, 5,79 mmol). El matraz equipado con un condensador de agua fría se calentó a 60 °C por 18 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1,0 M (4 x 15 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (751 mg, 2,23 mmol, 57,9 %) que se utilizó sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,17 (dd, J = 8,2, 6,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 5,36 - 5,17 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,26 - 4,14 (m, 2H), 2,57 - 2,40 (m, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 4H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

106B: ácido 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluorobutanoico

A una solución de 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (751 mg, 2,227 mmol) en una mezcla de THF (15 ml) y agua (7,5 ml) se añadió hidróxido de litio (128 mg, 5,35 mmol). La reacción se tapó y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Parte del disolvente se eliminó al vacío y luego la reacción se enfrió en un baño de hielo/agua y se trató lentamente con HCl, 1,0 M en agua (5,4 ml, 5,40 mmol). La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título ácido 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluorobutanoico (705,5 mg, 2,28 mmol, cuant.) que se usó sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (600 MHz, cloroformo-d) δ 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,48 - 5,27 (m, 1H), 4,34 - 4,11 (m, 2H), 2,63 - 2,45 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

106C: 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida

A una solución de ácido 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluorobutanoico (705,5 mg, 2,282 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina (275 mg, 2,82 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 11,45 mmol) en DCM (20 ml) se añadió BOP (1,4 g, 3,17 mmol). La reacción se tapó y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAC al 0-100 % en hexano para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (731 mg, 2,08 mmol, 91 %).

RMN ^{1}H (600 MHz, cloroformo-d) δ 7,16 (dd, J = 8,2, 6,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,72 - 5,50 (m, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,49 - 2,22 (m, 5H)

106D: 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-butan-1-ona

A una solución helada de 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (730 mg, 2,073 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió lentamente (durante 3-4 min) una solución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio de 1,0 M en THF (2,5 ml, 2,500 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, luego se retiró el baño y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y se diluyó con EtOAc (35 ml) y la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM al 0-100 % en hexano para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (566 mg, 1,46 mmol, 70,3 %).

RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,16 - 8,03 (m, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 3H), 6,93 - 6,80 (m, 1H), 6,09 - 5,88 (m, 1H), 4,38 - 4,20 (m, 2H), 2,67 - 2,45 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 4H).

106E: 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-butan-1-ol

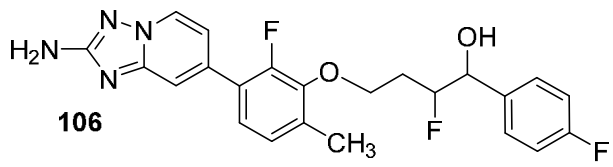
A una solución de 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (358,5 mg, 0,926 mmol) en metanol (9 ml) se añadió lentamente borohidruro de sodio (53 mg, 1,401 mmol) con agitación rápida. Una vez finalizada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se inactivó con agua (15 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (355 mg, 0,912 mmol, 99 %) que se usó sin purificación adicional.

106F: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Al matraz que contenía 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-butan-1-ol (360 mg, 0,925 mmol) se añadió (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (468 mg, 1,017 mmol), dioxano (9 ml) y fosfato de potasio tribásico (1,85 ml, 3,70 mmol). La reacción se enjuagó muy bien con argón y luego se trató con dicloro[1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno]paladio(II), 99 % (33 mg, 0,051 mmol). La reacción se enjuagó nuevamente muy bien con argón, se equipó con un condensador (enjuagado con argón) y se calentó a 115 °C durante 2,5 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se lavó con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-65 % de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (585 mg, 0,910 mmol, 98 %).

MS ESI m/z 643,25 $(M+H)^+$.

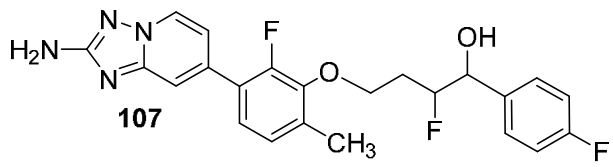
Ejemplo 106: enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (585 mg, 0,910 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió solución de HCl de 4,0 M en 1,4-dioxano (3 ml, 12,00 mmol) y la reacción se calentó a 65 °C durante 2,5 h. La reacción se trató con HCl/dioxano adicional (3 ml, 12 mmol) y se calentó a 60 °C durante 2,5 h. El disolvente se eliminó bajo una suave corriente de nitrógeno y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IC, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: i-PrOH con NH4OH al 0,1 %; gradiente de elución: isocrático 30 % de B durante 39 min; velocidad de flujo: 90 ml/min; temperatura de columna: 40 °C. La recolección de fracciones se activó

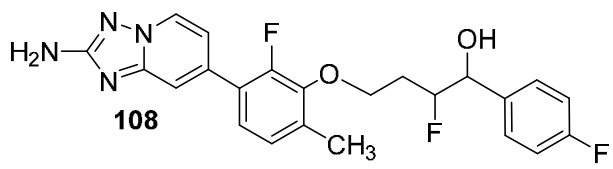
mediante UV (220 nm). Las fracciones que contienen el primer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (46,0 mg, 0,104 mmol, 11,3 %)
MS ESI m/z 443,10 $(M+H)^+$

Ejemplo 107: enantiómero 2 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



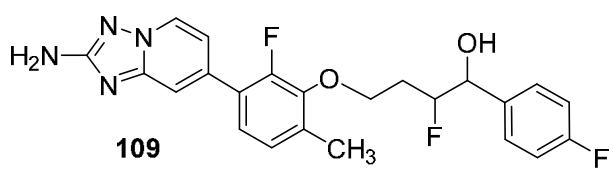
El compuesto del título enantiómero 2 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (49,2 mg, 0,104 mmol, 11,3 %) se obtuvo como el segundo enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 106**.
MS ESI m/z 443,10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 108: enantiómero 3 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



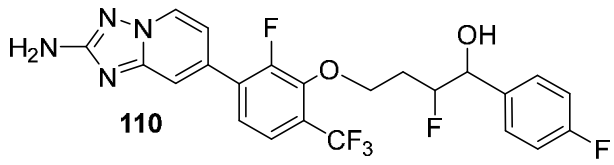
El compuesto del título enantiómero 3 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (49,2 mg, 0,104 mmol, 11,3 %) se obtuvo como el tercer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 106**.
MS ESI m/z 443,10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 109: enantiómero 4 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



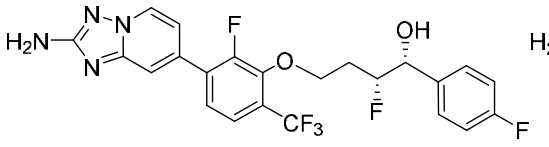
El compuesto del título enantiómero 4 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (49,2 mg, 0,104 mmol, 11,3 %) se obtuvo como el cuarto enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 106**.
MS ESI m/z 443,10 $(M+H)^+$.

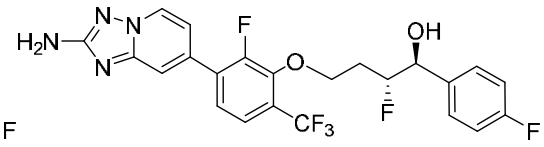
Ejemplo 110: enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol

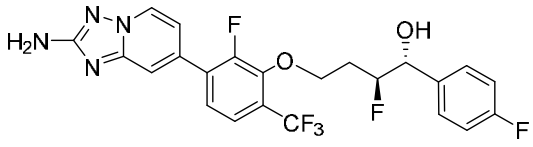


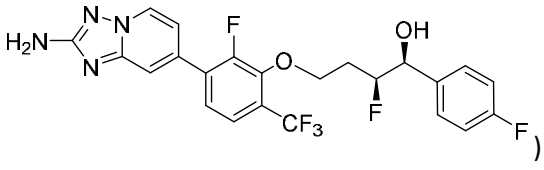
110

(Los 4 diastereómeros no asignados son:









)

110A: 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo

A un matraz de fondo redondo seco de 100 ml bajo N_2 se añadió 2-fluoro-4-yodobutanoato de etilo (930 mg, 3,58 mmol), 3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenol (1,0 g, 3,86 mmol) y acetona (20 ml). La reacción se enjuagó brevemente con N_2, se trató con carbonato de potasio (740 mg, 5,35 mmol), se equipó con un condensador de agua fría y se calentó a 60 °C durante 18 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en EtOAc (225 ml) y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio de 1,0 M (2 x 10 ml), agua (1 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (1,44 g, 3,68 mmol, cuant.) que se usó sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (600 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 (dd, J = 8,4, 6,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 5,29 - 5,13 (m, 1H), 4,41 - 4,25 (m, 4H), 2,60 - 2,41 (m, 1H), 2,38 - 2,21 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

110B: ácido 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobutanoico

A una solución de 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (1,44 g, 3,68 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y agua (10 ml) se añadió hidróxido de litio (211 mg, 8,81 mmol). La reacción se lavó brevemente con N_2, se tapó y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. Parte del disolvente se eliminó al vacío y la reacción se enfrió en un baño de hielo/agua y se trató cuidadosamente con HCl, 1,0 M en agua (9,2 ml, 9,20 mmol). La reacción se diluyó con EtOAc (225 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título ácido -(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobutanoico (1,38 g, 3,85 mmol, cuant.).

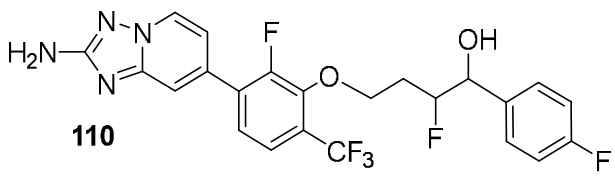
RMN ^{1}H (600 MHz, cloroformo-d) δ 7,40 (dd, J = 8,4, 6,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 5,41 - 5,24 (m, 1H), 4,49 - 4,32 (m, 2H), 2,67 - 2,49 (m, 1H), 2,37 (dddt, J = 18,8, 14,1, 9,4, 4,7 Hz, 1H).

110C: 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida

A una solución de ácido 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobutanoico (1,38 g, 3,80 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina (445 mg, 4,56 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (3,3 ml, 18,89 mmol) en DCM anhidro (25 ml) se añadió BOP (2,2 g, 4,97 mmol). La reacción se enjuagó brevemente con N_2, se tapó y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAC al 0-65 % en hexano para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (1,21 g, 2,99 mmol, 78 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 5,76 - 5,48 (m, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,54 - 2,21 (m, 2H).
110D: 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona
A una solución helada de 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (1,21 g, 2,98 mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadió lentamente una solución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio de 1,0 M en THF (3,6 ml, 3,60 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, luego se retiró el baño y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4,5 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (8 ml) y se diluyó con EtOAc (40 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (4 x 40 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM al 0-65 % en hexano para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (1,18 g, 2,67 mmol, 90 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,14 - 8,03 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,12 - 5,90 (m, 1H), 4,59 - 4,36 (m, 2H), 2,71 - 2,46 (m, 1H), 2,41 - 2,23 (m, 1H).
110E: 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol
A una solución de 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-butan-1-ona (616 mg, 1,396 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió lentamente borohidruro de sodio (80 mg, 2,115 mmol) con agitación rápida. Una vez finalizada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se inactivó con agua (15 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse para obtener el compuesto del título 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (653 mg, 1,47 mmol, cuant.) que se usó sin purificación adicional.
110F: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)-4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo
A un matraz que contenía 4-(3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (453 mg, 1,022 mmol) se añadió (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (518 mg, 1,125 mmol), dioxano (10 ml) y fosfato de potasio tribásico (2,1 ml, 4,20 mmol). La reacción se purgó muy bien con argón y luego se trató con dicloro[1,1'-bis(di-t-butil-

fosfino)ferroceno]paladio(II), 99 % (35 mg, 0,054 mmol). La reacción se enjuagó nuevamente muy bien con argón, se equipó con un condensador de agua fría y se calentó a 115 °C durante 2,5 h. La reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se lavó con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-65 % de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)-4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (640 mg, 0,9196 mmol, 90 %).
MS ESI m/z 697,15 $(M+H)^+$.

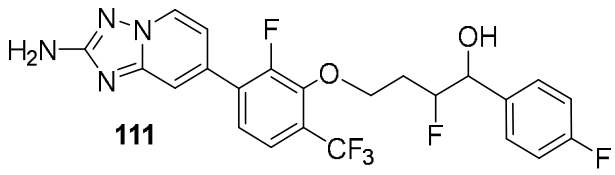
Ejemplo 110: enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



110

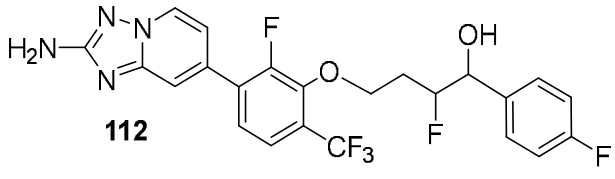
A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)-4-(trifluorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (640 mg, 0,919 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió solución de HCl de 4,0 M en dioxano (8 ml, 32,0 mmol) y la reacción se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 90 min. Los volátiles se eliminaron bajo una corriente suave de nitrógeno y el residuo crudo se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IC, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: MeOH con NH4OH al 0,1 %; gradiente de elución: isocrático 18 % de B durante 29 min; velocidad de flujo: 90 ml/min; temperatura de columna: 40 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm). Las fracciones que contenían el primer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó de nuevo mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Celulosa Lux-2, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: MeOH con NH4OH al 0,1 %; velocidad de flujo: 90 ml/min; temperatura de columna: 45 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título enantiómero 1 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (58,8 mg, 0,118 mmol, 12,8 %).
MS ESI m/z 497,10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 111: enantiómero 2 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



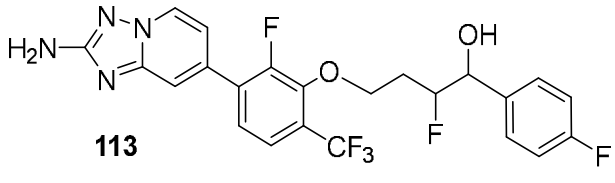
El compuesto del título enantiómero 2 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (83,2 mg, 0,168 mmol, 17,7 %) se obtuvo como el segundo enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 110**.
MS ESI m/z 497,10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 112: enantiómero 3 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



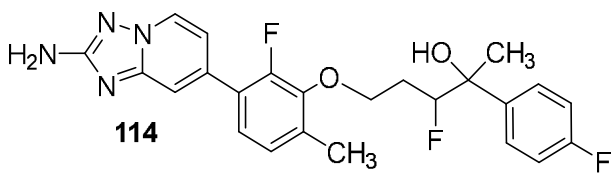
El compuesto del título enantiómero 3 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (81,5 mg, 0,164 mmol, 17,5 %) se obtuvo como el tercer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 110**.
MS ESI m/z 497,10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 113: enantiómero 4 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol

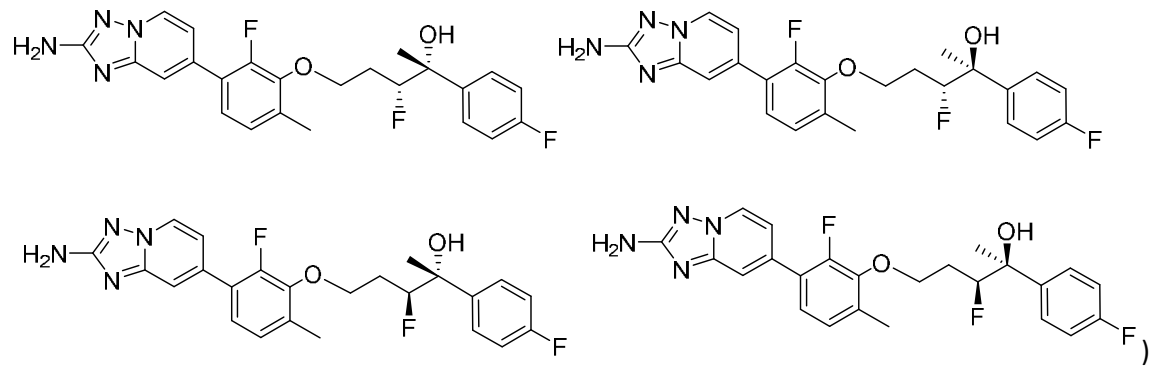


El compuesto del título enantiómero 4 de 4-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (62,4 mg, 0,126 mmol, 13,6 %) se obtuvo como el cuarto enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 110**.
MS ESI m/z 497,10 $(M+H)^+$.

Ejemplo 114: enantiómero 1 de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol

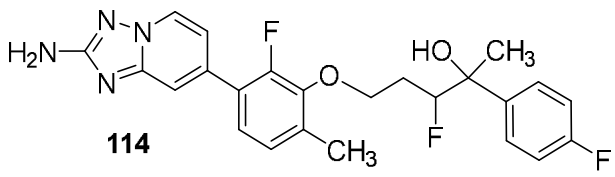


(Los 4 diastereómeros no asignados son:



114A: 5-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)-pentan-2-ol
A una solución de 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (207,5 mg, 0,536 mmol) en THF (3 ml) bajo N_2 se añadió solución de bromuro de metilmagnesio de 3,0 M en éter dietílico (0,54 ml, 1,620 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, luego se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 25 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse para obtener el compuesto del título 5-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)-pentan-2-ol (228 mg, 0,565 mmol, cuant.) que se usó sin purificación adicional.
RMN ^{1}H (600 MHz, cloroformo-d) δ 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,18 - 7,03 (m, 3H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,02 - 4,82 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 4,04 (dt, J = 9,4, 4,9 Hz, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 4H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,74 - 1,74 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 1H), 1,71 (d, J = 2,0 Hz, 3H).
114B: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipentil)oxi)-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo
A una solución de 5-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (228 mg, 0,565 mmol), (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il) carbamato de *terc*-butilo (286 mg, 0,621 mmol) en dioxano (8 ml) se añadió fosfato de potasio tribásico, 2,0 M en agua (1,15 ml, 2,300 mmol). La reacción se purgó bien con argón y luego se trató con dicloro[1,1'-bis(di-t-butil-fosfino)ferroceno]paladio(II), 99 % (20 mg, 0,031 mmol). La reacción se purgó nuevamente muy bien con argón, se equipó con un condensador de agua fría y se calentó a 115 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se lavó con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-50 % de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipentil)oxi)-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (259 mg, 0,394 mmol, 69,8 %).
MS ESI m/z 657,20 $(M+H)^+$.

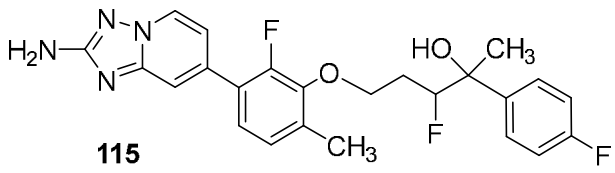
Ejemplo 114: enantiómero 1 de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol



114

A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-3-((3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipentil)oxi)-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (259 mg, 0,394 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió solución de HCl de 4,0 M en dioxano (3 ml, 12,00 mmol). La reacción se tapó de forma segura y se calentó a 60 °C durante 45 min. La reacción se trató con solución adicional de HCl de 4,0 M en dioxano (3 ml, 12,00 mmol) y se calentó a 60 °C durante 30 min. Los volátiles se eliminaron bajo una corriente suave de nitrógeno y el residuo crudo se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IC, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: i-PrOH con NH4OH al 0,1 %; gradiente de elución: isocrático 30 % de B durante 40 min; velocidad de flujo: 90 ml/min; temperatura de columna: 40 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm). Las fracciones que contenían el primer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener el compuesto del título enantiómero 1 de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (61,8 mg, 0,135 mmol, 32,6 %).
MS ESI m/z 457,15 $(M+H)^+$.

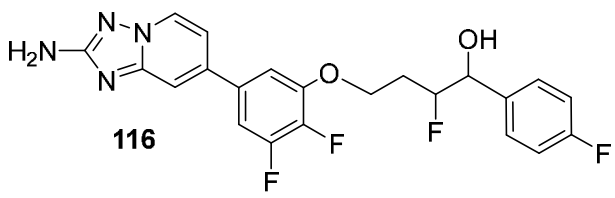
Ejemplo 115: enantiómero 2 de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol



115

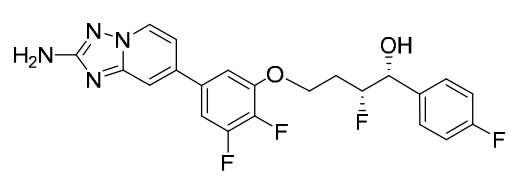
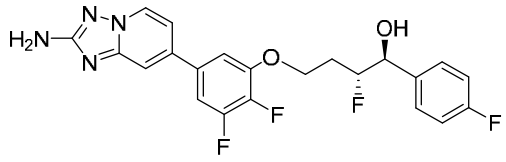
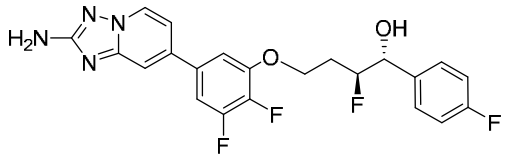
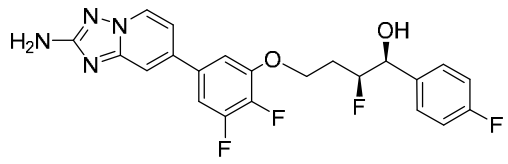
El compuesto del título enantiómero 2 de 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)pentan-2-ol (81,1 mg, 0,178 mmol, 44,6 %) se obtuvo como el segundo enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 114.**
MS ESI m/z 457,15 $(M+H)^+$.

Ejemplo 116: enantiómero 1 de 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



116

(Los 4 diastereómeros no asignados son:

)

116A: 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo

A una botella de presión de 150 ml bajo N_2 se añadió 2-fluoro-4-yodobutanoato de etilo (1,0 g, 3,85 mmol), 5-bromo-2,3-difluorofenol (885 mg, 4,23 mmol), carbonato de potasio (800 mg, 5,79 mmol) y acetona (30 ml). La reacción se tapó de forma segura y se calentó a 65 °C durante 18 h. La reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite y el filtrado se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (1,47 g, 4,31 mmol, cuant.) que se usó sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,00 (ddd, J = 9,2, 6,2, 2,3 Hz, 1H), 6,92 (dt, J = 6,4, 2,1 Hz, 1H), 5,26 - 5,10 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 2H), 4,26 - 4,14 (m, 2H), 2,60 - 2,31 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

116B: ácido 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoico

A una solución de 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoato de etilo (1,47 g, 4,31 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y agua (10 ml) se añadió hidróxido de litio (252,3 mg, 10,54 mmol). La reacción se sonicó brevemente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 70 min, luego la mayor parte del solvente se eliminó al vacío. La reacción se enfrió en un baño de hielo/agua y se trató con HCl, 1 M en agua (11 ml, 11,00 mmol) y luego se diluyó con EtOAc (150 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 25 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse para obtener el compuesto del título ácido 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoico (1,26 g, 4,02 mmol, 99 %) que se utilizó sin purificación adicional.

116C: 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida

A una solución de ácido 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluorobutanoico (1,26 g, 4,02 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina (475 mg, 4,87 mmol) en DCM se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,5 ml, 20,04 mmol). La reacción se lavó brevemente con N_2, se trató con BOP (2,3 g, 5,20 mmol), se tapó y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-75 % en hexanos para obtener el compuesto del título 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbutanamida (1,01 g, 2,84 mmol, 70,5 %).

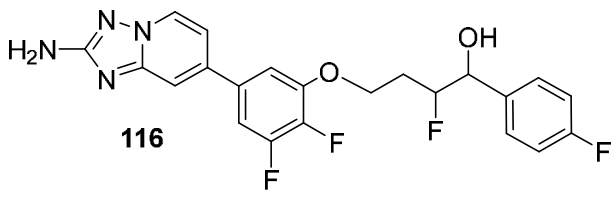
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 6,99 (ddd, J = 9,2, 6,2, 2,3 Hz, 1H), 6,93 (dt, J = 6,4, 2,2 Hz, 1H), 5,62 - 5,43 (m, 1H), 4,32 - 4,17 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,55 - 2,30 (m, 2H)

MS ESI m/z 355,85 $(M+H)^+$.

116D: 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona

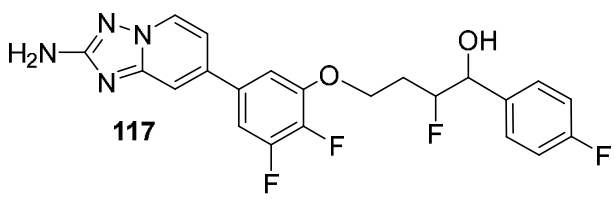
A una solución helada de 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-butanamida (1,01 g, 2,84 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió lentamente una solución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio de 1,0 M en THF (3,4 ml, 3,40 mmol). La reacción se agitó en frío durante 15 min, luego se retiró el baño y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h y 45 min. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y se diluyó con EtOAc (40 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 40 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano al 0-65 % en hexanos para obtener el compuesto del título 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (931 mg, 2,38 mmol, 84 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,16 - 8,04 (m, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 7,02 (ddd, J = 9,0, 6,4, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (dt, J = 6,4, 2,1 Hz, 1H), 6,03 - 5,81 (m, 1H), 4,40 - 4,20 (m, 2H), 2,70 - 2,50 (m, 1H), 2,50 - 2,32 (m, 1H).
116E: 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol
A una solución de 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (300 mg, 0,767 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió borohidruro de sodio (44 mg, 1,163 mmol) en pequeñas porciones durante 15 min. Una vez completada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se eliminó parte del disolvente bajo una suave corriente de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa de agua se lavó con EtOAc (4 x 25 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse para obtener el compuesto del título 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (308,3 mg, 0,784 mmol, cuant.) que se usó sin purificación adicional.
116F: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3,4-difluoro-5-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo
A una solución de 4-(5-bromo-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (200 mg, 0,509 mmol) y (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo en dioxano se añadió fosfato de potasio tribásico, 2,0 M en agua (1,02 ml, 2,040 mmol). La reacción se purgó con argón y luego se trató con dicloro[1,1'-bis(di-t-butilfosfino)ferroceno]paladio(II), 99 % (20 mg, 0,031 mmol). La reacción se purgó nuevamente bien con argón, se equipó con un condensador de agua fría y se calentó a 65 °C durante 2,5 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (4 x 25 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-100 % en diclorometano para obtener el compuesto del título (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3,4-difluoro-5-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (230 mg, 0,356 mmol, 69,9 %).
MS ESI m/z 647,20 $(M+H)^+$.

Ejemplo 116: enantiómero 1 de 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



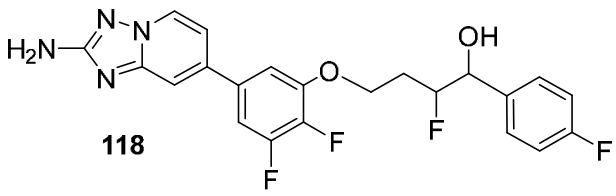
A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(3,4-difluoro-5-(3-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (230 mg, 0,356 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió solución de HCl de 4,0 M en dioxano (4 ml, 16,00 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 2,5 h. Los volátiles se eliminaron bajo una suave corriente de nitrógeno y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IC, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: MeOH con NH4OH al 0,1 %; gradiente de elución: isocrático 30 % de B durante 30 min; velocidad de flujo: 90 ml/min; temperatura de columna: 40 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm). Las fracciones que contenían el primer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó de nuevo mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IG, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: MeOH con NH4OH al 0,1 %; velocidad de flujo: 90 ml/min; temperatura de columna: 45 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener el compuesto del título enantiómero 1 de 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (15,9 mg, 0,036 mmol, 10,0 %).
MS ESI m/z 447,05 $(M+H)^+$.

Ejemplo 117: enantiómero 2 de 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



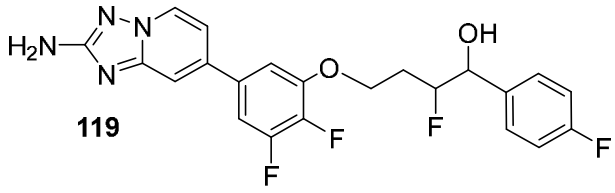
El compuesto del título enantiómero 2 de 54-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (15,6 mg, 0,035 mmol, 9,8 %) se obtuvo como el segundo enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 116**.
MS ESI m/z 457,15 $(M+H)^+$.

Ejemplo 118: enantiómero 3 de 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol



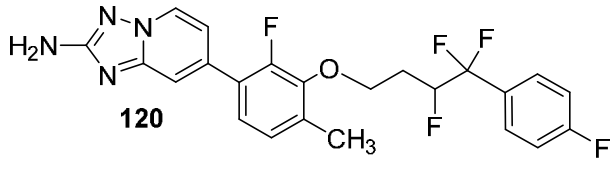
El compuesto del título enantiómero 3 de 54-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (25,5 mg, 0,057 mmol, 16,1 %) se obtuvo como el tercer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 116**.
MS ESI m/z 457,15 $(M+H)^+$.

Ejemplo 119: enantiómero 4 de 4-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol

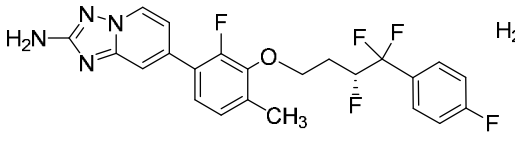


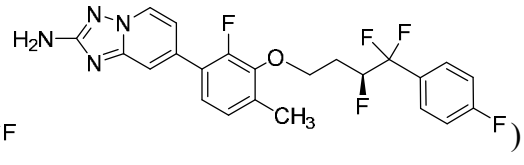
El compuesto del título enantiómero 4 de 54-(5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,3-difluorofenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (25,4 mg, 0,057 mmol, 16,0 %) se obtuvo como el cuarto enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 116**.
MS ESI m/z 457,15 $(M+H)^+$.

Ejemplo 120: enantiómero 1 de 7-(2-fluoro-4-metil-3-(3,4,4-trifluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



(Los 2 enantiómeros no asignados son:



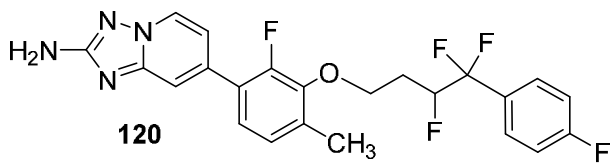


)

120A: 1-bromo-2-fluoro-4-metil-3-(3,4,4-trifluoro-4-(4-fluorofenil)-butoxi)benceno
A una solución de 4-(3-bromo-2-fluoro-6-metilfenoxi)-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ona (200 mg, 0,517 mmol) en DCM anhidro (5 ml) a temperatura ambiente se añadió DAST (545 µl, 4,13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se calentó a 65 °C durante 8 h. La reacción se trató con DAST adicional (1,0 ml, 7,57 mmol) y se calentó a 65 °C durante 9 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo/agua, se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml) y se diluyó con DCM (100 ml). La capa acuosa se lavó con DCM (4 x 20 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de DCM al 0-100 % en hexano para obtener el compuesto del título 1-bromo-2-

fluoro-4-metil-3-(3,4,4-trifluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)benceno (142,1 mg, 0,347 mmol, 67,2 %).
RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,56 (dd, J = 8,7, 5,2 Hz, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,84 (dt, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 5,22 - 5,01 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 7,9, 3,9 Hz, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,16 - 1,97 (m, 1H).
120B: (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-4-metil-3-(3,4,4-trifluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo
A una suspensión de 1-bromo-2-fluoro-4-metil-3-(3,4,4-trifluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)-benceno (65,6 mg, 0,160 mmol), (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,174 mmol) en dioxano (1,6 ml) se añadió fosfato de potasio tribásico, 2,0 M en agua (0,320 ml, 0,641 mmol). La reacción se lavó muy bien con argón y luego se trató con dicloro[1,1'-bis(di-t-butil-fosfino)ferroceno]paladio(II), 99 % (7 mg, 10,74 µmol). La reacción se enjuagó bien nuevamente con argón, se equipó con un condensador de agua fría y se calentó a 65 °C durante 2 h y 15 min. La reacción se trató con catalizador adicional (7 mg, 10,7 micromol), se enjuagó con argón y se calentó a 65 °C durante 5,5 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (35 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (4 x 35 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAC al 0-100 % en hexano para obtener el compuesto del título (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-4-metil-3-(3,4,4-trifluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (59,9 mg, 0,090 mmol, 56,4 %).
MS ESI m/z 663,25 $(M+H)^+$.

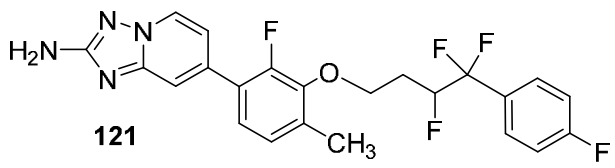
Ejemplo 120: enantiómero 1 de 7-(2-fluoro-4-metil-3-(3,4,4-trifluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



A una solución de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(2-fluoro-4-metil-3-(3,4,4-trifluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (59,9 mg, 0,090 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió una solución de HCl de 4,0 M en dioxano (4,5 ml, 18,00 mmol) y la reacción se calentó a 65 °C durante 90 min. Los volátiles se eliminaron bajo una suave corriente de nitrógeno y el residuo crudo se purificó mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak IA, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico; fase móvil B: MeOH con NH_4OH al 0,1 %; gradiente de elución: isocrático 30 % de B durante 15 min; velocidad de flujo: 100 ml/min; temperatura de columna: 40 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm). Las fracciones que contenían el primer enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para obtener el compuesto del

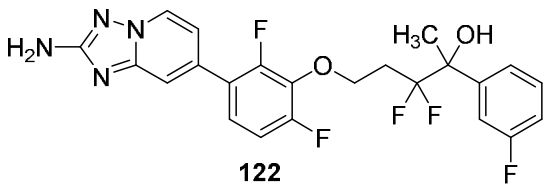
título enantiómero 1 de 7-(2-fluoro-4-metil-3-(3,4,4-trifluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (14,0 mg, 0,030 mmol, 33,1 %).
MS ESI m/z 463,2 $(M+H)^+$.

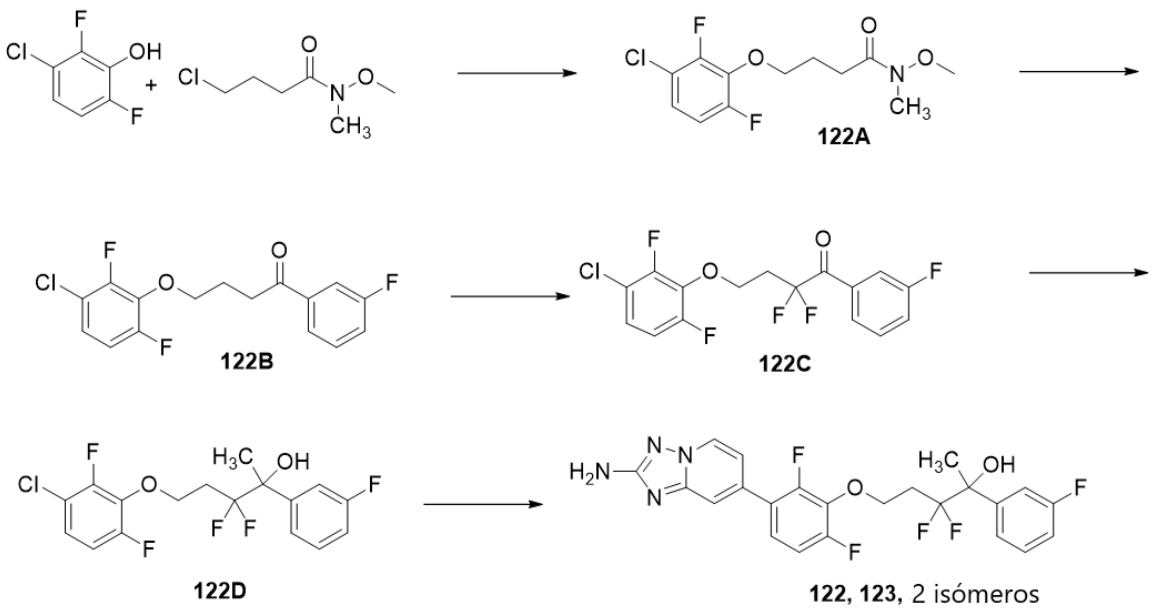
Ejemplo 121: enantiómero 2 de 7-(2-fluoro-4-metil-3-(3,4,4-trifluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina



El compuesto del título enantiómero 2 de 7-(2-fluoro-4-metil-3-(3,4,4-trifluoro-4-(4-fluorofenil)butoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (27,5 mg, 0,059 mmol, 65,3 %) se obtuvo como el segundo enantiómero en eluir de la columna SFC preparativa en la preparación del **Ejemplo 120**.
MS ESI m/z 463,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 122: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(3-fluorofenil)pentan-2-ol, enantiómero 1





122A: a una solución de 4-cloro-N-metoxi-N-metilbutanamida (1,933 g, 11,67 mmol) en DMF (15 ml) se añadió 3-cloro-2,6-difluorofenol (1,6 g, 9,72 mmol), K_2CO_3 (1,882 g, 13,61 mmol) y KI (0,807 g, 4,86 mmol). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 18 h. Se añadieron otros 0,3 eq. de 4-cloro-N-metoxi-N-metilbutanamida. La mezcla se agitó a 95 ºC durante 4 h. Se añadió Et_2O. La mezcla se lavó 3 veces con agua y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g, hexanos-EtOAc al 80 %) para obtener 4-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-N-metoxi-N-metilbutanamida (2,3 g, 7,83 mmol, rendimiento del 81 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,05 (ddd, J = 9,1, 7,7, 5,3 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 10,1, 9,2, 2,2 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,72 (br t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,15 - 2,09 (m, 2H).
MS ESI m/z 293,9 $(M+H)^+$.

122B: a una solución de 4-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-N-metoxi-N-metilbutanamida (294 mg, 1 mmol) en THF (3 ml) se añadió bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (4,00 ml, 2,0 mmol) a -10ºC bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h. Se añadió otra porción de bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (4,00 ml, 2,0 mmol) a -10 ºC. Después de agitar a 0 ºC durante 1 h, se añadió Et_2O. La mezcla se lavó con NH_4Cl/agua y agua, se secó sobre Na_2SO_4, luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 15 %) para obtener 4-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-(3-fluorofenil)butan-1-ona (290 mg, 0,882 mmol, rendimiento del 88 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,81 (dt, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,48 (td, J = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,06 (ddd, J = 9,2, 7,7, 5,2 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 10,0, 9,2, 2,2 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 2H).

MS ESI m/z 328,9 $(M+H)^+$.

122C:A una solución de 4-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-(3-fluorofenil)butan-1-ona (280 mg, 0,852 mmol) en THF (3,0 ml) se añadió LHMDS (3,07 ml, 3,07 mmol) a -10 ºC bajo N_2. La mezcla se agitó a -10 ºC a 0 ºC durante 20 min, luego se añadió N-fluorobencenosulfonimida (967 mg, 3,07 mmol) a -10 ºC. La mezcla se agitó de -10 ºC a 0 ºC durante 30 min. La reacción se inactivó con NaOH de 0,2 N. Se añadió Et_2O. La mezcla se lavó con NaOH de 0,2 N y agua 2x y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 10 %) para obtener 4-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(3-fluoro-fenil)butan-1-ona deseado (220 mg, 0,603 mmol, rendimiento del 70,8 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,95 (dt, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 9,4, 0,8 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 8,1, 5,5 Hz, 1H), 7,38 (tdd, J = 8,2, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 9,2, 7,6, 5,3 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 10,0, 9,2, 2,2 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,79 (tt, J = 17,1, 6,7 Hz, 2H).

122D: a una solución de 4-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(3-fluorofenil)butan-1-ona (220 mg, 0,603 mmol) en THF (3,0 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio de 3,0 M/Et_2O (0,402 ml, 1,206 mmol) a -10 ºC bajo N_2. La mezcla se agitó desde -10 ºC hasta temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo con un par de gotas de agua. Se añadió Et_2O, se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 15 %) para obtener 5-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(3-fluorofenil)pentan-2-ol (210 mg, 0,552 mmol, rendimiento del 91 %).

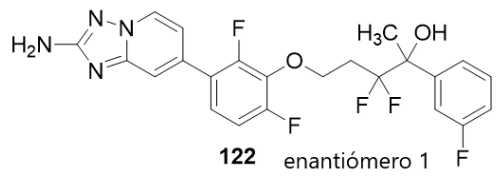
RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,85 (ddd, J = 10,0, 9,2, 2,2 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 1,73 (s, 3H).

122 y **123:**Una mezcla de 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (10 g, 46,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (14,30 g, 56,3 mmol), acetato de potasio (13,82 g, 141 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1,717 g, 2,347 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se purgó con N_2 y se agitó a 100 °C durante 2 h. La LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se utilizó como ácido (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico crudo.

A una solución de 5-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(3-fluorofenil)pentan-2-ol (120 mg, 0,315 mmol) en dioxano (1,5 ml) se añadió ácido (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico crudo (112 mg, 0,630 mmol), Xphos Pd G4 (27,2 mg, 0,032 mmol) y fosfato tripotásico (0,473 ml, 0,946 mmol). La mezcla se agitó a 105 ºC durante 1 h. Se añadió agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 mm x 200 mm, partículas de 5 µm; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante MS (ESI +). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El material se purificó de nuevo mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak AD, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; velocidad de flujo: 100,00 ml/min; temperatura de columna: 50 °C. La recolección de fracciones se activó mediante PDA (220 nm) y MS (ESI +). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Gradiente: Tiempo (min) Fase móvil A (CO_2) Fase móvil B (MeOH/ACN (50:50)): 20,00 55 % 45 %. Se obtuvieron el primer isómero en eluir **122**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(3-fluorofenil)pentan-2-ol (25,4 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 16,66 %), y el segundo isómero en eluir **123**, 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(3-fluorofenil)pentan-2-ol (25,6 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 16,98 %).

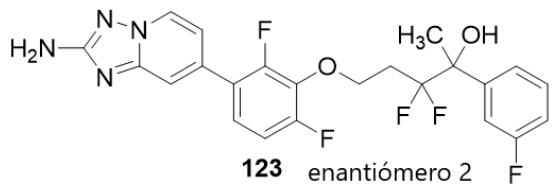
Ejemplo 122: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(3-fluorofenil)pentan-2-ol, enantiómero 1



122 enantiómero 1

122, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 4H), 7,25 (br t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,01 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 2H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,60 (s, 3H). MS ESI m/z 478,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 123: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(3-fluorofenil)pentan-2-ol, enantiómero 2

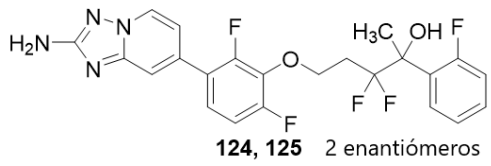


123 enantiómero 2

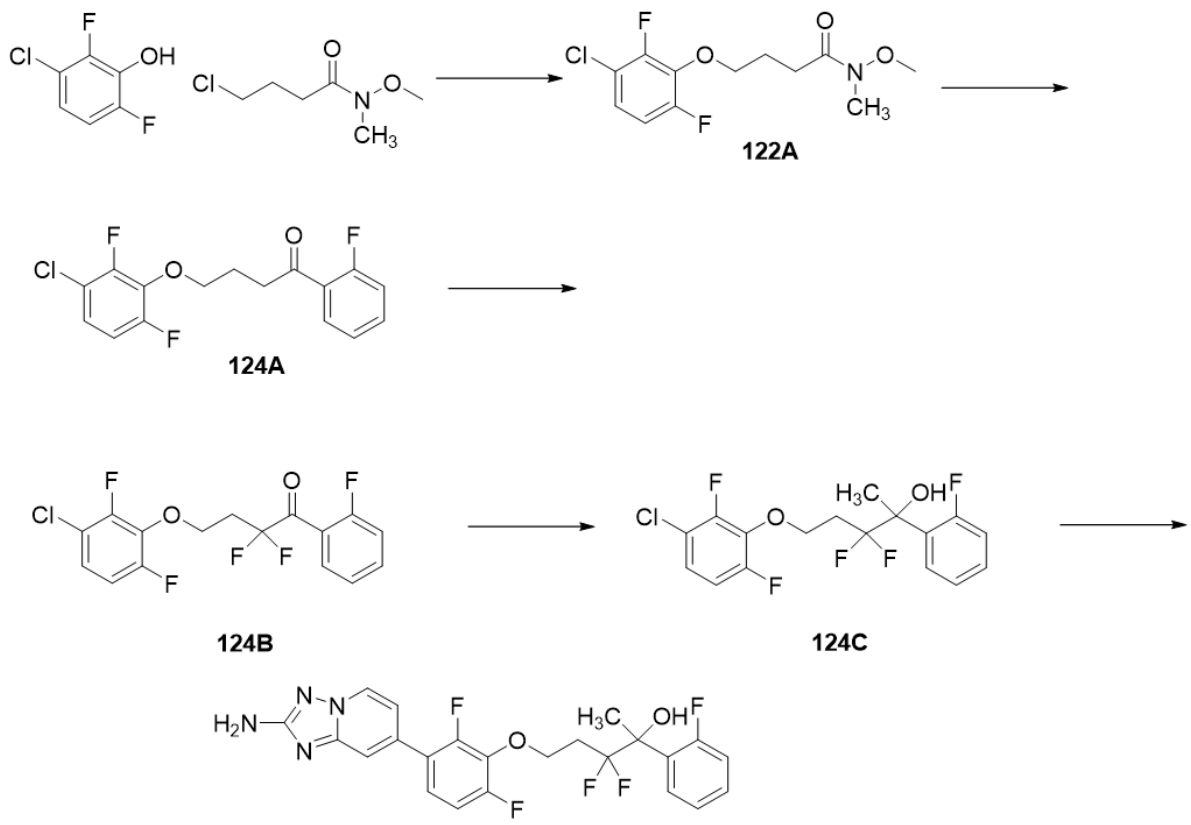
123, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,60 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 4H), 7,25 (br t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,01 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (br s, 2H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,17 - 2,01 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

MS ESI m/z 479,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 124: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(2-fluorofenil)pentan-2-ol, enantiómero 1



124, 125 2 enantiómeros



124,125, 2 isómeros

124 y **125** se prepararon de manera similar a **122** y **123.**

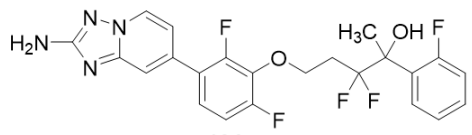
124A: RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,89 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,25 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 11,2, 8,3, 0,9 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J = 9,1, 7,7, 5,3 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 10,0, 9,2, 2,2 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,27 (td, J = 7,1, 3,1 Hz, 2H), 2,22 (quin, J = 6,6 Hz, 2H).

MS ESI m/z 328,9 $(M+H)^+$.

124B: RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,21 (ddd, J = 10,8, 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 9,1, 7,6, 5,2 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 10,0, 9,2, 2,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,80 (tt, J = 16,7, 6,7 Hz, 2H).

124C: RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,64 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,86 (ddd, J = 9,9, 9,2, 2,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 2H), 2,92 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,61 - 2,47 (m, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 1,85 (d, J = 1,2 Hz, 3H).

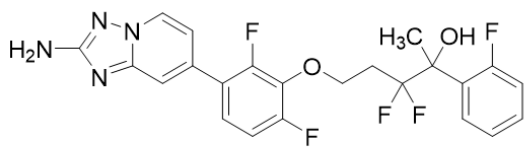
Ejemplo 124: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(2-fluorofenil)pentan-2-ol, enantiómero 1



124 enantiómero 1

124: el primer isómero en eluir, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,61 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (br dd, J = 11,7, 8,9 Hz, 1H), 7,02 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,36 - 4,24 (m, 2H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 1,73 (br s, 3H).
MS ESI m/z 478,9 $(M+H)^+$.

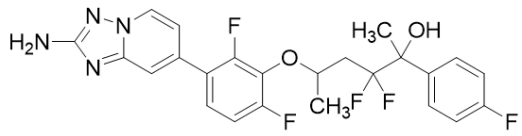
Ejemplo 125: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(2-fluorofenil)pentan-2-ol, enantiómero 2



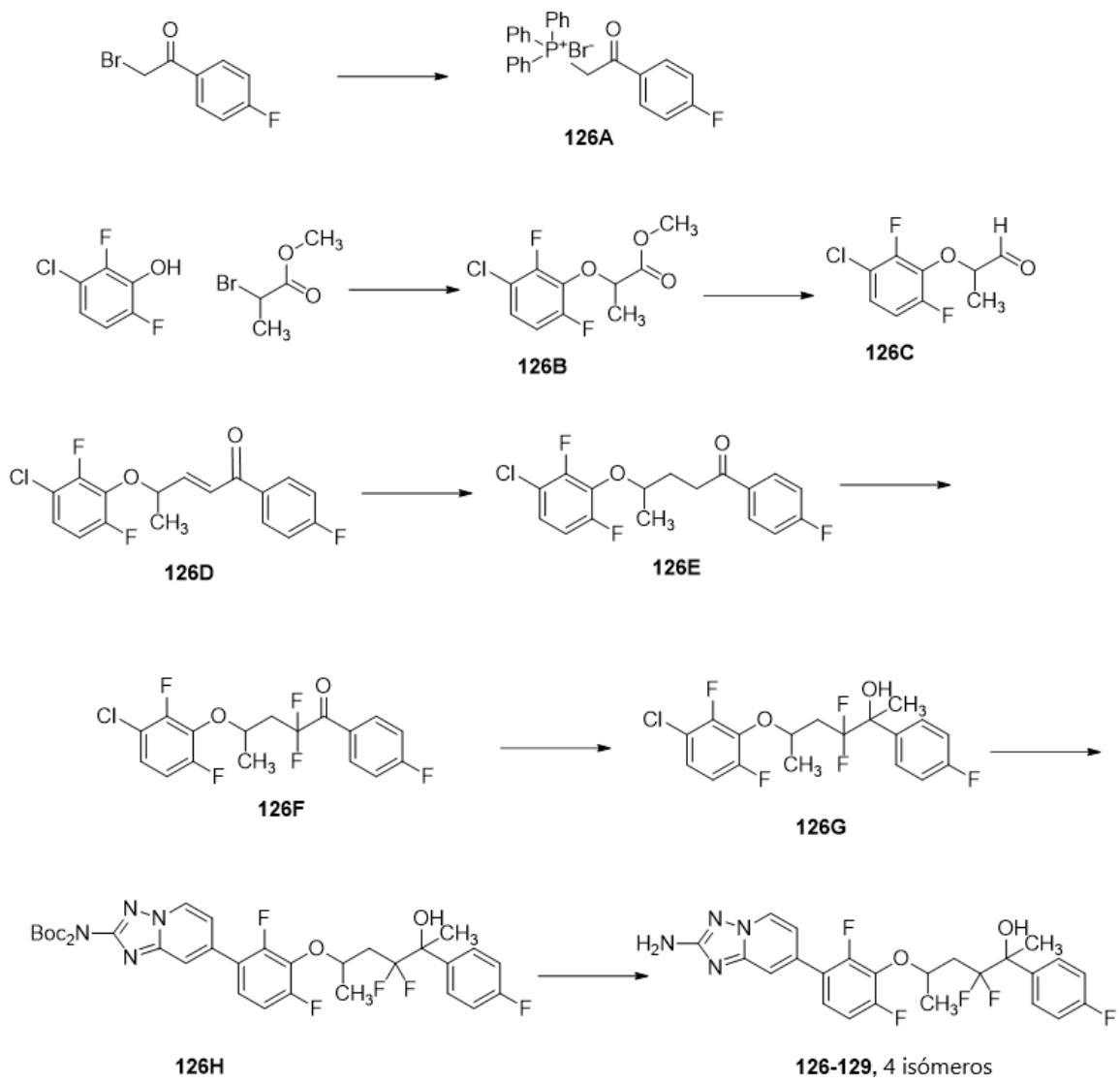
125 enantiómero 2

125: el segundo isómero en eluir, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,61 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,74 (br t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 12,2, 8,6 Hz, 1H), 7,02 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,73 (br s, 3H).
MS ESI m/z 479,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 126: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)hexan-2-ol, isómero 1



126 isómero 1



126A: a una solución de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona (2,16 g, 9,95 mmol) en DCM (30 ml) se añadió Ph_3P (2,61 g, 9,95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido se filtró y se lavó con Et_2O y se secó al aire para obtener bromuro de (2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-trifenilfosfonio (4,7 g, 9,81 mmol, rendimiento del 99 %).

126B: a una solución de 3-cloro-2,6-difluorofenol (500 mg, 3,04 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (840 mg, 6,08 mmol) seguido de 2-bromopropanoato de metilo (1522 mg, 9,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió EtOAc, se lavó con agua 3x y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g, hexanos-EtOAc al 40 %) para obtener 2-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)propanoato de metilo (740 mg, 2,95 mmol, rendimiento del 97 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 7,09 (ddd, J = 9,2, 7,6, 5,1 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 10,1, 9,2, 2,2 Hz, 1H), 4,86 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

MS ESI m/z 251,1 $(M+H)^+$.

126C: a una solución de 2-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)propanoato de metilo (740 mg, 2,95 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIBAL-H/THF de 1,0 M (3,54 ml, 3,54 mmol) a -78 ºC bajo N_2. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 30 min. La reacción se inactivó con 0,5 ml de agua a -78 ºC. Se añadió Et_2O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se secó sobre Na_2SO_4. El sólido se filtró. El filtrado se concentró para obtener 2-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)propanal crudo (600 mg, 2,72 mmol, rendimiento del 92 %). El material se utilizó de inmediato tal y como estaba para el siguiente paso.

126D: a una solución de bromuro de (2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)trifenilfosfonio (400 mg, 0,834 mmol) en DCM (3 ml) se añadió NaOH (1,669 ml, 1,669 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se extrajo con DCM 3x. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró a aproximadamente 3 ml. Se añadió 2-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)propanal crudo (460 mg, 2,086 mmol). La mezcla se agitó a 38 ºC durante 18 h. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g, hexanos-EtOAc al 40 %) para obtener (E)-4-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-(4-fluorofenil)pent-2-en-1-ona (280 mg, 0,822 mmol, rendimiento del 98 %).
MS ESI m/z 341,0 $(M+H)^+$.

126E: a una solución de (E)-4-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-(4-fluorofenil)pent-2-en-1-ona (280 mg, 0,822 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió 10 % en peso de Pd-C (45 mg, 0,042 mmol) seguido de difenilsulfano (1,531 mg, 8,22 µmol) bajo N_2. La mezcla se agitó bajo un globo de H_2 a temperatura ambiente durante 2,5 h. El sólido se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 40 %) para obtener 4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-1-(4-fluorofenil)pentan-1-ona limpio (110 mg, 0,321 mmol, rendimiento del 39,1 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,07 - 8,02 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 7,06 (ddd, J = 9,1, 7,7, 5,3 Hz, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 3,28 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

MS ESI m/z 343,0 $(M+H)^+$.

126F: a una solución de 4-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-(4-fluorofenil)pentan-1-ona (110 mg, 0,321 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió LHMDS (1,284 ml, 1,284 mmol) a -10 ºC bajo N_2. La mezcla se agitó a -10 ºC a 0 ºC durante 20 min, luego se añadió N-fluorobencenosulfonimida (405 mg, 1,284 mmol) a -10 ºC. La mezcla se agitó de -10 ºC a 0 ºC durante 30 min. La reacción se inactivó con NaOH 0,2 N (1,685 ml, 0,337 mmol). Se añadió Et_2O. La mezcla se lavó con NaOH de 0,2 N y agua 2x y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 10 %) para obtener 4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)pentan-1-ona deseado (73 mg, 0,193 mmol, rendimiento del 60,1 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,16 (dd, J = 8,9, 5,4 Hz, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,07 (ddd, J = 9,1, 7,6, 5,2 Hz, 1H), 6,86 (ddd, J = 9,9, 9,2, 2,2 Hz, 1H), 4,76 (sxt, J = 6,1 Hz, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

126G: a una solución de 4-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)pentan-1-ona (73 mg, 0,193 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio /Et_2O de 3,0 M (0,129 ml, 0,386 mmol) a -10 ºC bajo N_2. La mezcla se agitó desde -10 ºC a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se extinguió con NH_4Cl/agua. Se añadió Et_2O. La mezcla se lavó con agua 2x y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, hexanos-EtOAc al 40 %) para obtener 5-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)hexan-2-ol (72 mg, 0,182 mmol, rendimiento del 95 %).

MS ESI m/z 395,1 $(M+H)^+$.

126H: a una solución de 5-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)hexan-2-ol (70 mg, 0,177 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió el intermedio de (*terc*-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (90 mg, 0,195 mmol), XPhos Pd G2 (6,98 mg, 8,87 µmol) y fosfato tripotásico (0,266 ml, 0,532 mmol). La mezcla se agitó a 75 ºC durante 40 min. Se añadió EtOAc. La mezcla se lavó con agua 2x y luego se concentró para obtener el producto crudo (120 mg, 0,173 mmol, rendimiento del 98 %).
MS ESI m/z 693,3 $(M+H)^+$.

126 - 129:

A una solución de **126H** (120 mg, 0,173 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió TFA (0,3 ml, 3,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa preparativa con las siguientes condiciones: columna: XBridge C18, 19 mm x 200 mm, partículas de 5 µm; velocidad de flujo: 20 ml/min; temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones se activó mediante UV (220 nm) y MS (ESI +). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga.

El material se purificó de nuevo mediante SFC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Chiralpak AD, 30 mm x 250 mm, partículas de 5 µm; velocidad de flujo: 100,00 ml/min; temperatura de columna: 50 °C. La recolección de fracciones se activó mediante PDA (220 nm) y MS (ESI +). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Gradiente:

Tiempo (min) Fase móvil A (CO_2) Fase móvil B (MeOH/ACN (50:50)), 45,00 70 % 30 %. Se obtuvieron cuatro isómeros.

Ejemplo 126: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)hexan-2-ol, isómero 1

El primer isómero en eluir **126**: RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,51 (br dd, J = 7,7, 5,8 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,22 (br t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,12 (br t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,30 (br d, J = 6,2 Hz, 3H).
MS ESI m/z 492,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 127: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)hexan-2-ol, isómero 2

El segundo isómero en eluir **127**, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 3H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,25 (br t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,60 - 4,53 (m, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,28 (br d, J = 6,0 Hz, 3H).
MS ESI m/z 492,9 $(M+H)^+$.

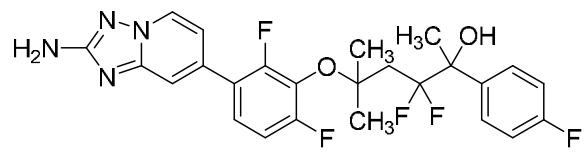
Ejemplo 128: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)hexan-2-ol, isómero 3

El tercer isómero en eluir **128**, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,25 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,01 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,60 - 4,53 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
MS ESI m/z 493,1 $(M+H)^+$.

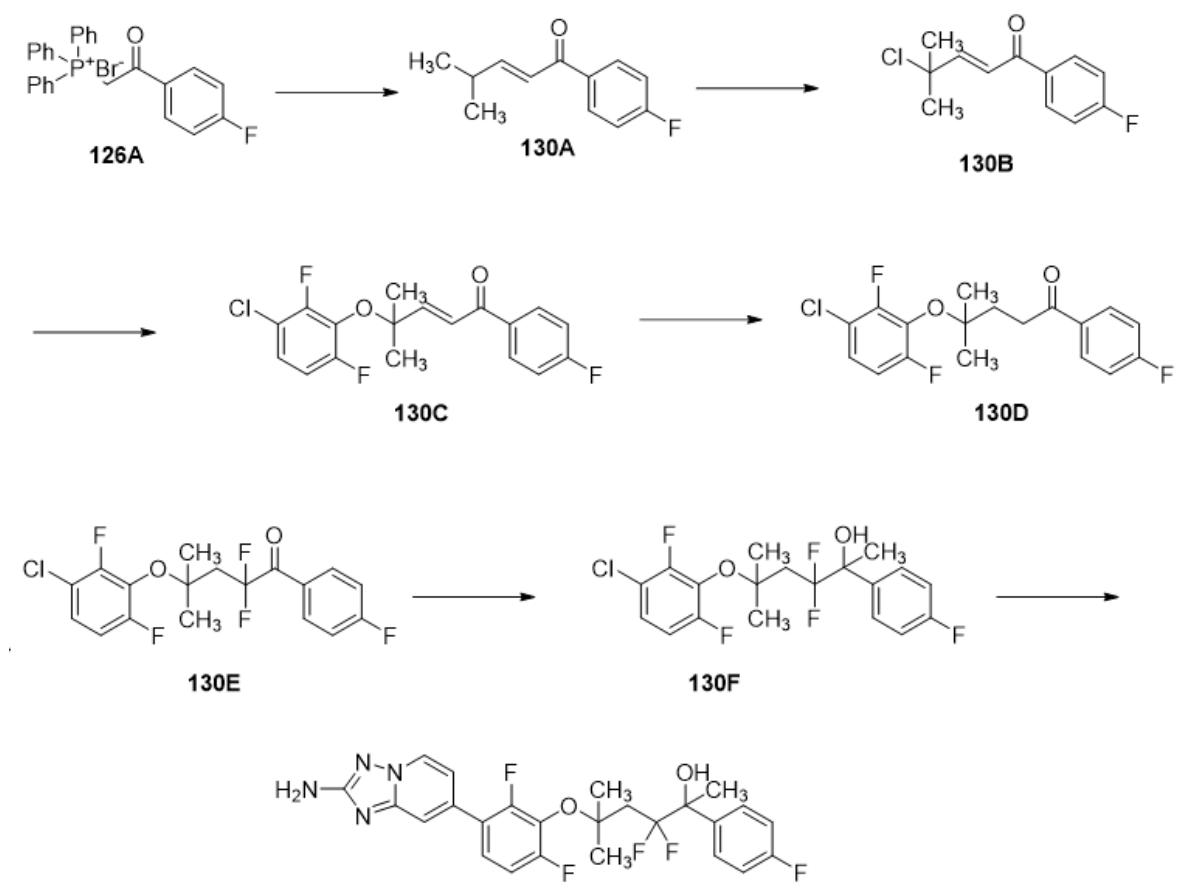
Ejemplo 129: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)hexan-2-ol, isómero 4

El cuarto isómero en eluir **129**, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,12 (br t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,99 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,53 - 4,47 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,30 (br d, J = 6,1 Hz, 3H).
MS ESI m/z 492,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 130: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)-5-metilhexan-2-ol, enantiómero 1



130



130, 131, 2 isomeros

130A: a una solución de bromuro de (2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)trifenilfosfonio (10,55 g, 22 mmol) en DCM (50 ml) se añadió NaOH (44,0 ml, 44,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se extrajo con 50 ml 3x de DCM. La capa

orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró a aproximadamente 50 ml. Luego se añadió isobutiraldehído (7,93 g, 110 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, hexanos-EtOAc al 40 %) para obtener (E)-1-(4-fluorofenil)-4-metilpent-2-en-1-ona (3,4 g, 17,69 mmol, rendimiento del 80 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,01 - 7,96 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 15,4, 6,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 15,4, 1,4 Hz, 1H), 2,60 (ddd, J = 13,5, 6,7, 1,4 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
MS ESI m/z 193,2 $(M+H)^+$.

130B: a una solución de (E)-1-(4-fluorofenil)-4-metilpent-2-en-1-ona (3,4 g, 17,69 mmol) en MeCN (60 ml) se añadió complejo de tolueno y trifluorometanosulfonato de cobre (I) (1,098 g, 2,122 mmol), *N,N*-dicloro-4-metilbencenosulfonamida (5,10 g, 21,22 mmol) y bicarbonato de sodio (2,229 g, 26,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se filtró. Se añadió agua al filtrado y se extrajo con EtOAc 2x. La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, hexanos-EtOAc al 40 %) para obtener 2,4 g de (E)-4-cloro-1-(4-fluorofenil)-4-metilpent-2-en-1-ona crudo.

130C: a una solución de (E)-4-cloro-1-(4-fluorofenil)-4-metilpent-2-en-1-ona crudo (200 mg, 0,882 mmol) y 3-cloro-2,6-difluorofenol (218 mg, 1,323 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió K_2CO_3 (610 mg, 4,41 mmol) y yoduro de potasio (439 mg, 2,65 mmol). La mezcla se agitó a 40 ºC durante 20 h y a 60 ºC durante 6 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se lavó con agua 3x y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g, hexanos-EtOAc al 20 %) para obtener el (E)-4-(3-cloro-2,6-difluorofenoxi)-1-(4-fluorofenil)-4-metil-pent-2-en-1-ona deseado (60 mg, 0,169 mmol, rendimiento del 19,17 %).

RMN ^{1}H (499 MHz, cloroformo-d) δ 8,02 - 7,98 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 5H), 6,91 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 1,57 (s, 6H).
MS ESI m/z 355,0 $(M+H)^+$.

130D: preparado de manera similar a **126E.**

RMN ^{1}H (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,10 - 8,06 (m, 2H), 7,19 - 7,09 (m, 3H), 6,89 (td, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 2,24 - 2,19 (m, 2H), 1,38 (s, 6H).

130E: preparado de manera similar a **126F.**

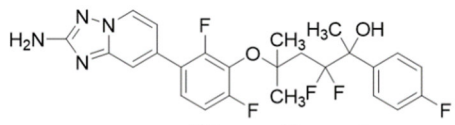
RMN ^{1}H (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,17 - 8,11 (m, 2H), 7,18 - 7,08 (m, 3H), 6,85 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 18,4 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

130F: preparado de manera similar a **126G.**

RMN ^{1}H (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,14 - 7,04 (m, 3H), 6,90 - 6,79 (m, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,47 - 1,37 (m, 6H).

130 y **131** fueron preparados a partir de **130F** de manera similar a **122** y **123** de **122D**.

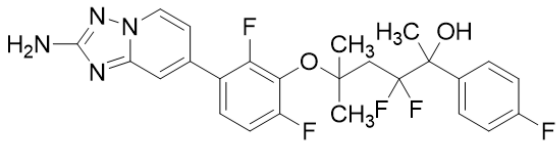
Ejemplo 130: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)-5-metilhexan-2-ol, enantiómero 1



130 enantiómero 1

90: el primer isómero en eluir, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,24 (br t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (br t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99 (br d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,06 - 1,90 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
MS ESI m/z 507,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 131: 5-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)-5-metilhexan-2-ol, enantiómero 2



131 enantiómero 2

131: el segundo isómero en eluir, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,59 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,24 (br t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,15 (br t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (br s, 3H).
MS ESI m/z 507,2 $(M+H)^+$.

Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, debe entenderse que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede practicarse de forma diferente a la descrita específicamente en este documento.