

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 655**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 213/69 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 1/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/IB2014/059817**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO2014141187**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14713598 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2970191**

54 Título: **Derivados de piridina como inhibidores de quinasa reorganizada durante la transfección (RET)**

30 Prioridad:

15.03.2013 WO PCT/CN2013/072683

20.12.2013 WO PCT/CN2013/090059

24.02.2014 WO PCT/CN2014/072449

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

13.06.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**EIDAM, HILARY SCHENCK;
DEMARTINO, MICHAEL P.;
GONG, ZHEN;
GUAN, AMY HUIPING;
RAHA, KAUSHIK;
WU, CHENGDE;
YANG, HAIYING;
YU, HAIYU;
ZHANG, ZHILIU y
CHEUNG, MUI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 616 655 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridina como inhibidores de quinasa reorganizada durante la transfección (RET)

Campo de la Invención

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de quinasa reorganizada durante la transfección (RET, por sus siglas en inglés), a composiciones farmacéuticas que los contienen, a los procedimientos para su preparación, y a su uso en terapia, solos o combinados, para la normalización de la sensibilidad, la motilidad y/o la secreción gastrointestinales y/o trastornos o enfermedades abdominales y/o el tratamiento relacionado con enfermedades relacionadas con la disfunción de RET o en las que la modulación de la actividad de RET puede tener un beneficio terapéutico que incluye, pero no se limita a todas las clasificaciones del síndrome del intestino irritable (SII) incluyendo diarrea predominante, estreñimiento predominante o un patrón de heces alternante, distensión abdominal funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastorno intestinal funcional no especificado, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento idiopático crónico, trastornos esofágicos funcionales, trastornos gastroduodenales funcionales, dolor anorrectal funcional, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades proliferativas tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides medular, cáncer de tiroides folicular, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer de tiroides papilar, tumores cerebrales, cáncer de la cavidad peritoneal, tumores sólidos, otro cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, Síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores de riñón, cáncer de mama, cáncer de las trompas de falopio, cáncer de ovario, cáncer de células transicionales, cáncer de próstata, cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer y adenocarcinoma biliar, y cualquier tumor maligno con un incremento de la actividad quinasa RET.

Antecedentes de la invención

25 El síndrome del intestino irritable (SII) es una enfermedad común que afecta a 10-20% de individuos en los países desarrollados y se caracteriza por hábitos anormales del intestino, distensión abdominal e hipersensibilidad visceral (Camilleri, M., N. Engl. J. Med., 2012, 367:1626-1635). Si bien la etiología del SII es desconocida, se piensa que es el resultado de un trastorno entre el cerebro y el tracto gastrointestinal, una perturbación del microbioma del intestino o un incremento de inflamación. Los cambios gastrointestinales resultantes afectan al tránsito normal del intestino dando como resultado diarrea o estreñimiento. Además en una mayoría de los pacientes con SII la sensibilización del sistema nervioso periférico da como resultado hipersensibilidad visceral o alodinia (Keszthelyi, D., Eur. J. Pain, 2012, 16:1444-1454).

30 Si bien el SII no altera directamente la esperanza de vida, tiene un efecto considerable sobre la calidad de vida del paciente. Por otra parte existe un coste financiero significativo para el SII asociado con el cuidado de la salud y la pérdida de productividad debidos al absentismo del trabajador (Nellesen, D., et al., J. Manag. Care Pharm., 2013, 19:755-764). Uno de los síntomas más importantes que afecta enormemente a la calidad de vida del paciente con SII es el dolor visceral (Spiegel, B., et al., Am. J. Gastroenterol., 2008, 103:2536-2543). Las estrategias moleculares que inhiben el dolor visceral asociado con el SII influirían en gran medida en la calidad de vida el paciente con SII y reducirían los costes asociados.

40 La quinasa reorganizada durante la transfección (RET) es una tirosina quinasa que funciona como receptor para el factor de crecimiento neuronal que es activada después de unirse a ella uno de cuatro factores neurotróficos derivados de líneas celulares gliales (GDNF), neurturina, artemina y persefina combinado con un receptor alfa-1, 2, 3, y 4 respectivamente de la familia de co-receptores de GDNF (Plaza-Menacho, I., et al., Trends Genet., 2006, 22:627-636). Se sabe que RET juega un papel importante en el desarrollo y la supervivencia de los nociceptores aferentes en la piel y el intestino. Los ratones con el gen de la quinasa RET desactivado carecen de neuronas entéricas y tienen otras anomalías del sistema nervioso que sugieren que se requiere un producto de la quinasa RET funcional durante el desarrollo (Taraviras, S. et al., Development, 1999, 126:2785-2797). Por otra parte, estudios de población de pacientes con enfermedad de Hirschsprung caracterizada por obstrucción colónica debida a una carencia de inervación colónica normal tienen una mayor proporción de mutaciones de pérdida de función de RET tanto familiares como esporádicas (Butler Tjaden N., et al., Transl. Res., 2013, 162:1-15).

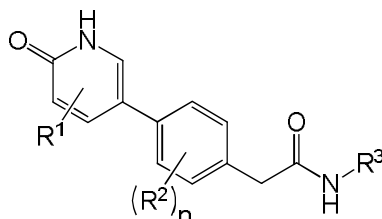
50 De un modo similar, la actividad aberrante de la quinasa RET está asociada con la neoplasia endocrina múltiple (MEN 2A y 2B), el carcinoma de tiroides medular familiar (FMTC), el carcinoma de tiroides familiar (PTC) y la enfermedad de Hirschsprung (HSCR) (Borello, M., et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2013, 17:403-419). La MEN 2A es un síndrome canceroso resultante de una mutación en el dominio rico en cisteína extracelular de RET que conduce a la dimerización a través de un enlace disulfuro que ocasiona una activación constitutiva de la actividad tirosina quinasa (Wells Jr, S., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2013, 98:3149-3164). Los individuos con esta mutación pueden desarrollar carcinoma de tiroides medular (MTC), hiperplasia paratiroidea, y feocromocitoma. La MEN 2B está causada por una mutación Met918Thr en RET que cambia la especificidad de la tirosina quinasa. La MEN 2B es similar a la MEN 2A, pero carece de hiperplasia paratiroidea y también conduce al desarrollo de numerosos ganglios mucosales de los labios, la lengua, y el tracto intestinal. Se cree que las reorganizaciones cromosómicas que conectan el promotor y los dominios terminales NH2 o uno o varios genes no relacionados con el extremo COOH de la quinasa RET que dan como resultado formas quiméricas activadas constitutivamente del

receptor (RET/PTC) son eventos iniciadores de tumor en el PTC (Viglietto, G. et al., Oncogene, 1995, 11:1207-1210). Los PTC abarcan aproximadamente 80% de todos los carcinomas de tiroides. Estos datos indican que la inhibición de RET puede ser una estrategia terapéutica atractiva para el tratamiento del dolor asociado con el SII y otros trastornos gastrointestinales y para el tratamiento de cánceres con una actividad de la quinasa RET constitutiva.

El documento WO 2008/046802 A1 describe derivados de fenilacetil amida como inhibidores de proteína quinasas y su uso en el tratamiento de enfermedades, incluidas varias enfermedades proliferativas.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula (I):



(I)

en donde:

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, amino, (alquil(C₁-C₆))amino-, o (alquil(C₁-C₆))(alquil(C₁-C₆))amino-;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, amino, (alquil(C₁-C₆))amino-, y (alquil(C₁-C₆))(alquil(C₁-C₆))amino-;

R³ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -OR⁴, y -CONR⁵R⁶; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, o -NR⁵R⁶; y en donde dicho sustituyente heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄;

R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, o -NR⁵R⁶; y en donde dicho cicloalquilo C₃-C₆ está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄; y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;

o R⁵ y R⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están anclados representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄; y

n es 0, 1, o 2;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

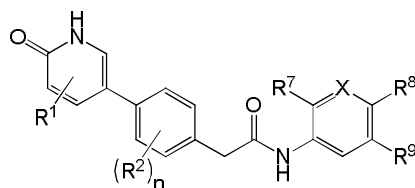
Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) para su uso en terapia. Esta invención también se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento del síndrome del intestino irritable. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de cáncer.

Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se ha definido anteriormente.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (II):



(II)

en donde:

5 X es N o CR¹⁰;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, amino, (alquil(C₁-C₆))amino-, o (alquil(C₁-C₆))(alquil(C₁-C₆))amino-;

10 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, amino, (alquil(C₁-C₆))amino-, y (alquil(C₁-C₆))(alquil(C₁-C₆))amino-;

15 R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, o -NR⁵R⁶; y en donde dicho cicloalquilo C₃-C₆ está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄; y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;

20 o R⁵ y R⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están anclados representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄;

R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alcoxi C₁-C₄;

25 R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -OR⁴, o -CONR⁵R⁶; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, o -NR⁵R⁶; y en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄;

R⁹ es hidrógeno, halógeno, o haloalquilo C₁-C₄;

R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄; y

30 n es 0, 1, o 2;

siempre que cuando X es CR¹⁰ al menos uno de R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ es hidrógeno;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o (II) en donde R¹ es flúor, cloro, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₆, amino, (alquil(C₁-C₆))amino-, o (alquil(C₁-C₆))(alquil(C₁-C₆))amino-. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o (II) en donde R¹ es alcoxi C₁-C₄. En una realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o (II) en donde R¹ es etoxi.

40 En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o (II) en donde n es 1 o 2 y cada R² es independientemente halógeno. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o (II) en donde n es 1 o 2 y cada R² es flúor.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R³ es fenilo que está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -OR⁴, y -CONR⁵R⁶; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, o -NR⁵R⁶; y en donde

dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R³ es fenilo que está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₄, ciano, alcoxi C₁-C₄, hidroxilalcoxi(C₂-C₄)-, alcoxi(C₁-C₄)alcoxi(C₂-C₄)-, aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, y -CONH₂; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, (alquil(C₁-C₄))amino-, o (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino-. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R³ es fenilo que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄; en donde dicho alquilo C₁-C₄ está sustituido opcionalmente con ciano o hidroxilo.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R³ es furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -OR⁴, y -CONR⁵R⁶; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, o -NR⁵R⁶; y en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R³ es furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, ciano, alcoxi C₁-C₄, hidroxilalcoxi(C₂-C₄)-, alcoxi(C₁-C₄)alcoxi(C₂-C₄)-, aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, y -CONH₂; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, (alquil(C₁-C₄))amino-, o (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino-.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R³ es piridinilo que está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, ciano, alcoxi C₁-C₄, hidroxilalcoxi(C₂-C₄)-, alcoxi(C₁-C₄)alcoxi(C₂-C₄)-, aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, y -CONH₂; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, (alquil(C₁-C₄))amino-, o (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino-. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R³ es piridinilo que está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄; en donde dicho alquilo C₁-C₄ está sustituido opcionalmente con ciano o hidroxilo.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R³ es furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) en donde R³ es isoxazolilo que está sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde R⁷ es hidrógeno o halógeno. En una realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde R⁷ es hidrógeno o flúor. En una realización más específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde R⁷ es hidrógeno.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde R⁸ es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, ciano, alcoxi C₁-C₄, hidroxilalcoxi(C₂-C₄)-, alcoxi(C₁-C₄)alcoxi(C₂-C₄)-, aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, o -CONH₂; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, (alquil(C₁-C₄))amino-, o (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino-. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, (alquil(C₁-C₄))amino-, o (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino-. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde R⁸ es alquilo C₁-C₄ que está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, (alquil(C₁-C₄))amino-, o (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino-.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde R⁹ es haloalquilo C₁-C₄. En una realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde R⁹ es trifluorometilo.

En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde X es CR¹⁰ y R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo, en donde dicho furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, o triazinilo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄. En otra realización, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde X es CR¹⁰ y R¹⁰ es hidrógeno, flúor, cloro, o trifluorometilo. En una realización específica, esta

invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde X es CH. En otra realización específica, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) en donde X es N.

En una realización concreta, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde:

- 5 X es CH;
 R¹ es alcoxi C₁-C₄;
 cada R² es independientemente halógeno;
 R⁷ es hidrógeno o halógeno;
- 10 R⁸ es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, ciano, alcoxi C₁-C₄, hidroxialcoxi(C₂-C₄)-, alcoxi(C₁-C₄)alcoxi(C₂-C₄)-, aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, o -CONH₂; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, (alquil(C₁-C₄))amino-, o (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino-;
- R⁹ es haloalquilo C₁-C₄; y
 n es 1 o 2.
- 15 En una realización concreta, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en donde:
- X es N;
 R¹ es alcoxi C₁-C₄;
 cada R² es independientemente halógeno;
- 20 R⁷ es hidrógeno o halógeno;
- R⁸ es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, ciano, alcoxi C₁-C₄, hidroxialcoxi(C₂-C₄)-, alcoxi(C₁-C₄)alcoxi(C₂-C₄)-, aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, o -CONH₂; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, (alquil(C₁-C₄))amino-, o (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino-;
- 25 R⁹ es haloalquilo C₁-C₄; y
 n es 1 o 2.

Esta invención también se refiere a compuestos que son ilustrados en la Sección experimental.

Los compuestos específicos de esta invención incluyen:

- 30 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida;
 N-(6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-difluorofenil)-N-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 35 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)acetamida;
- 40 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,6-difluorofenil)-N-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- N-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;

- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N*-(6-(2-cianopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 5 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(2-idroxi-2-etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N*-(6-(cianometil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- N*-(6-(1-cianoetil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- N*-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 10 *N*-(3,4-diclorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(2-idroxi-2-etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 15 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N*-(2,5-difluorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 4-(2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)benzamida;
- N*-(2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 20 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida;
- 25 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(1-idroxi-2-metilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida;
- 30 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 35 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N*-(3-(1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)acetamida;
- N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 40 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida;

2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(1-metil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;

5 *N*-(4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;

N-(3-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;

2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;
y

10 *N*-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un experto normal en la técnica reconoce que los compuestos de la presente invención pueden tener nombres alternativos cuando se utiliza un programa de nomenclatura diferente.

15 Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) o (II) o cualquiera de los compuestos ilustrados, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en terapia. En particular, para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por RET: síndrome del intestino irritable (SII) incluyendo diarrea predominante, estreñimiento predominante o patrón de heces alternante, distensión abdominal funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastorno intestinal funcional no especificado, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento idiopático crónico, trastornos esofágicos funcionales, trastornos gastroduodenales funcionales, dolor anorrectal funcional, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades proliferativas tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, cancer colorrectal, cáncer de tiroides medular, cáncer de tiroides folicular, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer de tiroides papilar, tumores cerebrales, cáncer de la cavidad peritoneal, tumores sólidos, otro cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, Síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores de riñón, cáncer de mama, cáncer de las trompas de falopio, cáncer de ovario, cáncer de células transicionales, cáncer de próstata, cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer y adenocarcinoma biliar. En particular, esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) o (II) o cualquiera de los compuestos ilustrados, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII) incluyendo diarrea predominante, estreñimiento predominante o patrón de heces alternante, distensión abdominal funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastorno intestinal funcional no especificado, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento idiopático crónico, trastornos esofágicos funcionales, trastornos gastroduodenales funcionales, dolor anorrectal funcional, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides medular, cáncer de tiroides folicular, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer de tiroides papilar, tumores cerebrales, cáncer de la cavidad peritoneal, tumores sólidos, otro cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, Síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores de riñón, cáncer de mama, cáncer de las trompas de falopio, cáncer de ovario, cáncer de células transicionales, cáncer de próstata, cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer y adenocarcinoma biliar.

Esta invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) o (II) o cualquiera de los compuestos ilustrados, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como medicamento.

40 Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I) son preferiblemente farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen aquellas descritas por Berge, Bighley, y Monkhouse, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66, págs. 1-19. Las sales incluidas en el término "sales farmacéuticamente aceptables" hacen referencia a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos descritos que contienen una amina alcalina u otro grupo funcional alcalino se pueden preparar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, alfa-hidroxiácidos, tales como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácidos, tales como ácido aspártico o ácido glutámico, ácidos aromáticos, tales como ácido benzoico, o ácido cinámico, ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, mandelatos, y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

- Las sales de los compuestos descritos que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se puede preparar haciéndolos reaccionar con una base adecuada. Tales sales farmacéuticamente aceptables se pueden elaborar con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (en especial sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (en especial calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales elaboradas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfina, piridina, piperidina, picolina, dicitohexilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, 2-hidroxiethylamina, bis-(2-hidroxiethyl)amina, tri-(2-hidroxiethyl)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, *N,N'*-bisdeshidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina, y aminoácidos alcalinos tales como lisina y arginina.
- Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de esta invención y se debe considerar que estas forman un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como trifluoroacetato, si bien no son farmacéuticamente aceptables como tales, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Si un compuesto de la invención que contiene una amina alcalina u otro grupo funcional alcalino se aísla en forma de una sal, la correspondiente forma de base libre de ese compuesto se puede preparar por medio de cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, adecuadamente una base inorgánica u orgánica que tenga un pK_a mayor que la forma de base libre del compuesto. De un modo similar, si un compuesto de la invención que contiene un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido se aísla en forma de una sal, la correspondiente forma de ácido libre de ese compuesto se puede preparar por medio de cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la sal con un ácido inorgánico u orgánico, adecuadamente un ácido inorgánico u orgánico que tenga un pK_a menor que la forma de ácido libre del compuesto.
- Según se utiliza en la presente memoria, el término "un compuesto de Fórmula (I)" o "el compuesto de Fórmula (I)" hace referencia a uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). El compuesto de Fórmula (I) puede existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, éste puede existir en forma cristalina o no cristalina, o en forma de una mezcla de las mismas. El experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables para los compuestos cristalinos o no cristalinos. En los solvatos cristalinos, las moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como, pero no limitados a, etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, o acetato de etilo, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente incorporado a la red cristalina son referidos típicamente como "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.
- El experto en la técnica apreciará adicionalmente que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los diferentes solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (esto es, la capacidad de existir en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas son típicamente conocidas como formas "polimorfas". La invención incluye todas estas formas polimorfas. Las formas polimorfas tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetamiento, la disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Las formas polimorfas, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como la forma, la densidad, la dureza, la deformabilidad, la estabilidad, y las propiedades de disolución. Las formas polimorfas muestran típicamente diferentes puntos de fusión, espectros de IR, y patrones de difracción de rayos X de polvo, que se pueden utilizar para su identificación. El experto en la técnica apreciará que se pueden producir diferentes formas polimorfas, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, utilizados en la elaboración del compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, la presión o el disolvente pueden dar como resultado formas polimorfas. Además, una forma polimorfa se puede convertir espontáneamente en otra forma polimorfa en ciertas condiciones.
- El compuesto de Fórmula (I) o (II) o las sales de los mismos pueden existir en formas estereoisoméricas (p. ej., contienen uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereoisómeros) y las mezclas de estos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoisoméricamente.
- Del mismo modo, se entiende que un compuesto o una sal de Fórmula (I) o (II) pueden existir en formas tautoméricas distintas de la mostrada en la fórmula y éstas también están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, si bien se representa que estos compuestos de Fórmula (I) y (II) contienen un radical de piridin-2-ona, el correspondiente tautómero de 2-hidroxipiridina también está incluido dentro del alcance de la presente invención. Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y subgrupos de los grupos concretos definidos más arriba.
- Los expertos en la técnica apreciarán que ciertos derivados protegidos de los compuestos de Fórmula (I) o (II), que se pueden elaborar antes o después de la fase de desprotección final, pueden no poseer actividad farmacológica

como tales, pero pueden, en ciertos casos, ser administrados oralmente o parenteralmente y después de eso ser metabolizados en el organismo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados se pueden describir, por lo tanto, como "profármacos". Adicionalmente, ciertos compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención. Todos los derivados protegidos y profármacos de los compuestos de la invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los ejemplos de los profármacos adecuados para los compuestos de la presente invención se describen en *Drugs of Today*, Volumen 19, Número 9, 1983, págs. 499 - 538 y en *Topics in Chemistry*, Capítulo 31, págs. 306 - 316 y en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1. Los expertos en la técnica apreciarán adicionalmente, que ciertos radicales, conocidos por los expertos en la técnica como "pro-radicales", por ejemplo como describe H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" se pueden colocar sobre funcionalidades apropiadas cuando tales funcionalidades están presentes en los compuestos de la invención. Los "pro-radicales" preferidos para los compuestos de la invención incluyen: derivados éster, carbonato, hemi-éster, éster fosfato, nitroéster, éster sulfato, sulfóxido, amida, carbamato, azóico, fosfamida, glicósido, éter, acetal, y cetel de los compuestos de Fórmula (I) o (II).

La administración de un compuesto de la invención en forma de profármaco puede permitir al experto en la técnica realizar uno o más de los siguientes: (a) modificar la aparición del compuesto in vivo; (b) modificar la duración de la acción del compuesto in vivo; (c) modificar el transporte o la distribución del compuesto in vivo; (d) modificar la solubilidad del compuesto in vivo; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto.

La invención sujeto también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la Fórmula (I) y siguientes, excepto por el hecho de que uno o más átomos son remplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferentes de la masa atómica o el número másico normalmente encontrados en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , e ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en análisis de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, esto es, ^3H , y el carbono 14, esto es, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y su detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones), e ^{123}I es particularmente útil en SPECT (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, esto es, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo* o una reducción de los requerimientos de dosificación y, por consiguiente, puede ser preferida en ciertas circunstancias. Los compuestos de Fórmula (I) y siguientes marcados isotópicamente de esta invención se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos más abajo, sustituyendo con un reactivo marcado isotópicamente fácilmente asequible un reactivo no marcado isotópicamente.

Definiciones

Los términos se utilizan con sus significados aceptados. Se pretende que las siguientes definiciones clarifiquen, pero no limiten, los términos definidos.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" representa un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado. El término "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, pentilo, y hexilo.

Cuando el término "alquilo" se utiliza combinado con otros grupos sustituyentes, tales como "haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ " o "hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ", se pretende que el término "alquilo" incluya un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada divalente, en donde el punto de anclaje es a través del radical alquilo. Se pretende que el término "haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ " represente un radical que tiene uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, en uno o más átomos de carbono de un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, que es un radical carbonado de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de los grupos "haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ " útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CF}_3$ (trifluorometilo), $-\text{CCl}_3$ (triclorometilo), 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, y hexafluoroisopropilo. Los ejemplos de los grupos "hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ " útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, hidroxietilo, y hidroxiisopropilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo, definido anteriormente en la presente memoria, anclado a un átomo conector de oxígeno. El término "alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ " se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono anclados a través de un átomo conector de oxígeno. Los grupos "alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ " ilustrativos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi,

n-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, isobutoxi, y *t*-butoxi.

5 Cuando el término "alcoxi" se utiliza combinado con otros grupos sustituyentes, tales como "haloalcoxi C₁-C₆", "hidroxialcoxi C₂-C₄", o "alcoxi(C₁-C₄)alcoxi C₂-C₄", se pretende que el término "alcoxi" incluya un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada divalente, en donde el punto de anclaje es al radical alquilo a través de un átomo conector de oxígeno. El término "haloalcoxi C₁-C₆" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos 1 y hasta 6 átomos de carbono con uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes, anclados a uno o más átomos de carbono, cuyo radical está anclado a través de un átomo conector de oxígeno. Los grupos "haloalcoxi C₁-C₆" ilustrativos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, -OCHF₂ (difluorometoxi), -OCF₃ (trifluorometoxi), y -OCH(CF₃)₂ (hexafluoroisopropoxi). Los ejemplos de los grupos "hidroxialcoxi C₂-C₄" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxiiisopropoxi. Los ejemplos de los grupos "alcoxi(C₁-C₄)alcoxi C₂-C₄" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2-isopropoxietoxi, 2-metoxiisopropoxi, y 2-etoxiisopropoxi.

15 Según se utiliza en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico, saturado, no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono. El término "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de tres a seis átomos de carbono anulares. Los grupos "cicloalquilo C₃-C₆" ilustrativos útiles en la presente invención incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

20 Según se utiliza en la presente memoria, el término "cicloalquiloxi-" se refiere a un grupo que contiene un radical cicloalquilo, definido anteriormente en la presente memoria, anclado a través de un átomo conector de oxígeno. Los grupos "cicloalquil(C₃-C₈)oxi" ilustrativos útiles en la presente invención incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, y ciclooctiloxi.

25 Según se utiliza en la presente memoria, "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" representa un grupo o radical que comprende un radical monocíclico monovalente, no aromático, que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene 4, 5, o 6 átomos anulares, que incluye uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de los grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, pirazolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirranilo, dihidropirranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatilanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, 1,4-oxatilanilo, 1,4-oxatianilo, y 1,4-ditianilo.

30 Según se utiliza en la presente memoria, "heteroarilo de 5 o 6 miembros" representa un grupo o radical que comprende un radical monocíclico monovalente aromático, que contiene 5 o 6 átomos anulares, incluyendo al menos un átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los grupos hetroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo anular de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2, o 3 átomos anulares de nitrógeno adicionales. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2, o 3 heteroátomos anulares de nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y triazinilo.

40 Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes cloro, flúor, bromo, o yodo. Se pretende que "hidroxi" o "hidroxilo" representen el radical -OH. Según se utiliza en la presente memoria, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

45 Según se utiliza en la presente memoria, el término "opcionalmente sustituido" indica que un grupo, tal como alquilo, cicloalquilo, fenilo, o heteroarilo, puede no estar sustituido, o el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como los definidos. En el caso en el que los grupos se pueden seleccionar entre un número de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

50 El término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente entre un número de posibles sustituyentes, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Se pretende que las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de Fórmula (I) o (II) proporcionados a lo largo de toda la memoria descriptiva describan concretamente cada especie de compuesto descrita en la presente memoria, individualmente, así como grupos de una o más especies de compuestos. El alcance de esta invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupos y grupos de sustituyentes.

55 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico lógico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad excesiva, irritación, u otro problema o complicación, proporcional a una razón beneficio/riesgo razonable.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la

purificación finales del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente.

Composiciones farmacéuticas

5 La invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica (también referida como formulación farmacéutica) que comprende un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes (también referidos como portadores y/o diluyentes en las técnicas farmacéuticas). Los excipientes son farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma (esto es, el paciente).

10 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, antiadherentes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes suspensores, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes aumentadores de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos, y agentes tamponadores. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas dependiendo de qué cantidad del excipiente está presente en la formulación y de qué otros ingredientes están presentes en la formulación.

20 Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y la práctica en la técnica que les permiten seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en las cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen numerosos recursos que se encuentran disponibles para los expertos en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando mecanismos y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos comúnmente utilizados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende combinar (o mezclar) un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con al menos un excipiente.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma de dosificación unitaria que contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo por dosis unitaria. Semejante unidad puede contener una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una fracción de una dosis terapéuticamente eficaz de manera que se puedan administrar múltiples formas de dosificación unitarias en un momento dado para lograr la dosis terapéuticamente eficaz deseada. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, como se comenta anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

40 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración por medio de cualquier ruta apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, o intradérmica). Tales composiciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el excipiente o los excipientes.

45 Cuando se adaptan a la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden estar en unidades discretas tales como comprimidos o cápsulas, polvos o gránulos, disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas comestibles o batidos, emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El compuesto o la sal del mismo de la invención o la composición farmacéutica de la invención también se pueden incorporar a una golosina, una oblea, y/o una formulación de cinta para la lengua para su administración en forma de un medicamento "de rápida disolución".

50 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un portador inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Los polvos o gránulos se preparan moliendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un portador farmacéutico molido de un modo similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes, y colorantes.

Las cápsulas se elaboran preparando una mezcla de polvo, como se ha descrito anteriormente, y llenando

envolturas de gelatina o no gelatinosas formadas. Se pueden añadir antiadherentes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un disgregante o un agente solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Por otra parte, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tal como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares.

Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o briqueteando, añadiendo un lubricante y un disgregante, y prensando para formar comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente molido, con un diluyente o una base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, y alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria, y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humectando un aglutinante tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia, o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede hacer circular a través de una máquina para formar comprimidos, dando como resultado pepitas formadas imperfectamente que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar la adherencia a los troqueles formadores de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, un sal estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada se prensa a continuación para formar comprimidos. El compuesto o la sal de la presente invención también se pueden combinar con un portador inerte de flujo libre y prensar para formar comprimidos directamente sin pasar por etapas de granulación o briqueteado. Se puede proporcionar un recubrimiento protector opaco claro que consiste en un recubrimiento sellador de goma laca, un recubrimiento de azúcar, o material polimérico, y un recubrimiento abrillantador de cera. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para distinguir la diferentes dosificaciones.

Se pueden preparar fluidos orales tales como disoluciones, jarabes, y elixires en formas de dosificación unitarias de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de ingrediente activo. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto o la sal del mismo de la invención en una disolución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras los elixires se preparan por medio del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto o la sal de la invención en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta, edulcorantes naturales, sacarina, u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las formulaciones unitarias de dosificación para la administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, por medio de un recubrimiento o incluyendo el material particulado en polímeros, cera, o similar.

En la presente invención, se prefieren los comprimidos y las cápsulas para la liberación de la composición farmacéutica.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "tratamiento" se refiere al alivio de una afección especificada, la eliminación o reducción de uno o más síntomas de la afección, la ralentización o eliminación del progreso de la afección, y la prevención o el retraso de la reaparición de la afección en un paciente o sujeto previamente aquejado o diagnosticado.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un mamífero, en especial un ser humano, que padece síndrome del intestino irritable (SII) incluyendo diarrea predominante, estreñimiento predominante o un patrón de heces alternante, distensión abdominal funcional, estreñimiento funcional, diarrea funcional, trastorno intestinal funcional no especificado, síndrome de dolor abdominal funcional, estreñimiento idiopático crónico, trastornos esofágicos funcionales, trastornos gastroduodenales funcionales, dolor anorrectal funcional, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades proliferativas tales como cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, cancer colorrectal, cáncer de tiroides medular, cáncer de tiroides folicular, cáncer de tiroides anaplásico, cáncer de tiroides papilar, tumores cerebrales, cáncer de la cavidad peritoneal, tumores sólidos, otro cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, gliomas, neuroblastomas, Síndrome de Von Hippel-Lindau y tumores de riñón, cáncer de mama, cáncer de las trompas de falopio, cáncer de ovario, cáncer de células transicionales, cáncer de próstata, cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica, cáncer y adenocarcinoma biliar, o una combinación de los mismos. Semejante tratamiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a

dicho mamífero, concretamente un ser humano. El tratamiento también puede comprender la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a dicho mamífero, concretamente un ser humano.

5 Según se utiliza en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" representa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que logrará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal, o ser humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o médico clínico.

10 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" representa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido semejante cantidad, da como resultado un mejor tratamiento, curación, o alivio de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal. Para su uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula (I) o (II), así como las sales del mismo, se pueden administrar en forma de agente químico bruto. Adicionalmente, el ingrediente activo se puede presentar en forma de una composición farmacéutica. Si bien es posible, para su uso en terapia, que una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueda administrar en forma del agente químico bruto, éste se presenta típicamente como el ingrediente activo de una composición o formulación farmacéutica.

15 La cantidad terapéuticamente eficaz precisa de un compuesto o una sal del mismo de la invención dependerá de numerosos factores, incluyendo, pero no limitados a, la edad, y el peso del sujeto (paciente) que está siendo tratado, el trastorno preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación/composición farmacéutica, y la ruta de administración, y por último se dejará a discreción del médico o veterinario responsable. Típicamente, un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administrarán para el tratamiento en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (paciente, mamífero) por día y más normalmente en el intervalo de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones diarias aceptables pueden ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg/día, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/día. Esta cantidad se puede administrar en una sola dosis por día o en numerosas sub-dosis (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco, o más) por día de manera que la dosis diaria total sea la misma. La cantidad eficaz de una sal del mismo se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o (II) per se. Para el tratamiento de las otras afecciones referidas en la presente memoria, deben ser apropiadas dosificaciones similares. En general, la determinación de la dosificación apropiada se puede lograr fácilmente por un experto en la técnica médica o farmacéutica.

20 Los compuestos de la invención se pueden utilizar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos distintos. Por consiguiente, la presente invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más agentes terapéuticos distintos. Tales combinaciones se pueden presentar individualmente (en donde cada agente activo está en una composición separada) o los agentes activos se presentan en una composición combinada.

25 Los presentes compuestos se pueden combinar con o administrar simultáneamente con otros agentes terapéuticos, concretamente agentes que pueden potenciar la actividad o el tiempo de disposición de los compuestos. Las terapias combinadas de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y el uso de al menos otro método de tratamiento. En una realización, las terapias combinadas de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y la terapia quirúrgica. En una realización, las terapias combinadas de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una realización, las terapias combinadas de acuerdo con la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente de cuidado de apoyo (p. ej., al menos uno agente anti-emético). En una realización, las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos otro agente quimioterapéutico. En una realización concreta, la invención comprende la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente anti-neoplásico. En otra realización más, la invención comprende un régimen terapéutico en el que los inhibidores de RET de esta descripción no son activos o significativamente activos por sí mismos, pero cuando se combinan con otra terapia, que puede ser o no activa como terapia independiente, la combinación proporciona un resultado terapéutico útil.

30 Por el término "co-administrar" y derivados del mismo según se utiliza en la presente memoria se hace referencia a la administración simultánea o a cualquier manera de administración sucesiva separada de un compuesto inhibidor de RET, según se describe en la presente memoria, y uno o varios ingredientes activos adicionales, concretamente aquellos que se sabe que son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo el tratamiento con quimioterapia y radiación. El término uno o varios ingredientes activos adicionales, según se utiliza en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe que o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para el cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en estrecha proximidad en el tiempo entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, p. ej. un compuesto se puede administrar tópicamente y otro compuesto se puede administrar oralmente.

- Típicamente, cualquier agente anti-neoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible que está siendo tratado puede ser administrado simultáneamente con el tratamiento de cánceres especificados en la presente invención. Los ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de Febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto normal en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características concretas de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes anti-neoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-microtúbulos tales como diterpenoides y alcaloides de vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de ADN-metiltransferasa tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no receptoras; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.
- Típicamente, cualquier agente quimioterapéutico que tenga actividad contra un neoplasma susceptible que está siendo tratado puede ser utilizado combinado con los compuestos de la invención, siempre que el agente concreto sea clínicamente compatible con la terapia que emplea un compuesto de la invención. Los agentes anti-neoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, análogos de nucleósidos, inhibidores de topoisomerasa I y II, hormonas y análogos hormonales; retinoides, inhibidores de desacetilasa de histonas; inhibidores de la ruta de transducción de señales incluyendo inhibidores del crecimiento celular o de la función del factor de crecimiento, inhibidores de angiogénesis, e inhibidores de serina/treonina quinasa o de otras quinasa; inhibidores de quinasa dependientes de ciclina; terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo anticuerpos monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.
- Los análogos de nucleósidos son aquellos compuestos que se convierten en desoxinucleotidtrifosfatos y se incorporan al ADN en replicación en lugar de la citosina. Las ADN metiltransferasas se unen covalentemente a las bases modificadas dando como resultado una enzima inactiva y una reducción de la metilación del ADN. Los ejemplos de los análogos de nucleósidos incluyen azacitidina y decitabina que se utilizan para el tratamiento de trastornos mielodisplásicos. Los inhibidores de la desacetilasa de histonas (HDAC) incluyen vorinostat, para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T. Los HDAC modifican la cromatina a través de la desacetilación de las histonas. Además, tienen una variedad de sustratos que incluyen numerosos factores de transcripción y moléculas de señalización. Se están desarrollando otros inhibidores HDAC.
- Los inhibidores de las rutas de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Según se utiliza en la presente memoria este cambio es la proliferación o la diferenciación o la supervivencia celulares. Los inhibidores de las rutas de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasa receptoras, tirosina quinasa no receptoras, bloqueadores del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasa, fosfatidilinositol-3-OH quinasa, señalización de mioinositol, y oncogenes Ras. Los inhibidores de las rutas de transducción de señales se pueden emplear combinados con los compuestos de la invención en las composiciones y métodos descritos anteriormente.
- Los inhibidores de la angiogénesis de quinasa receptoras también pueden encontrar uso en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE-2 se comentan anteriormente con respecto a los inhibidores de la transducción de señales (ambos son tirosina quinasa receptoras). Otros inhibidores se pueden utilizar combinados con los compuestos de la invención. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (la tirosina quinasa receptora), pero se unen al ligando; los inhibidores de integrina de molécula pequeña (alfa_v beta₃) que inhiben la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no RTK) también pueden resultar útiles combinados con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo contra VEGFR es el bevacizumab (AVASTIN[®]).
- Se encuentran en desarrollo varios inhibidores de receptores de factores de crecimiento e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Cualquiera de estos inhibidores de receptores de factores de crecimiento se puede emplear combinado con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y métodos/ usos descritos en la presente memoria. El trastuzumab (Herceptina[®]) es un ejemplo de un anticuerpo anti-erbB2 inhibidor de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un anticuerpo anti-erbB1 inhibidor de la función del factor de crecimiento es cetuximab (Erbix[™], C₂25). El bevacizumab (Avastina[®]) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR. Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de los receptores del factor de crecimiento epidérmico incluyen, pero no se limitan a, lapatinib (Tykerb[®]) y erlotinib (TARCEVA[®]). El mesilato de imatinib (GLEEVEC[®]) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Los ejemplos de los inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib (Votrient[®]), ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.
- Los agentes anti-microtúbulos o anti-mitóticos son agentes de fase específica activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o la mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de los agentes anti-microtúbulos incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides de vinca.

Los diterpenoides, que derivan de fuentes naturales, son agentes anticancerosos de fase específica que funcionan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β-tubulina de los microtúbulos, uniéndose a esta proteína. El desensamblaje de la proteína parece ser inhibido después por la detención de la mitosis y la posterior muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo docetaxel.

El paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto diterpénico natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y se encuentra disponible en el mercado en forma de una disolución inyectable TAXOL[®]. Es miembro de la familia de terpenos del taxano. Fue aislado por primera vez en 1971 por Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93:2325 (1971), que caracterizó su estructura por métodos químicos y cristalográficos de rayos X. Un mecanismo para su actividad hace referencia a la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiendo de ese modo el crecimiento de las células cancerosas. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y la actividad anticancerosa de algunos derivados de paclitaxel véanse: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) págs. 219-235.

El paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Int. Med., 111:273,1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de los neoplasmas en la piel (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y los carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad poliquística del riñón (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), el cáncer de pulmón y la malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) págs.16-23, 1995).

El docetaxel, (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina N-terc-butyl-éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; se encuentra disponible en el mercado en forma de una disolución inyectable como TAXOTERE[®]. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel q.v., preparado utilizando un precursor natural, 10-desacetil-bacatina III, extraída de la aguja del Tejo Europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es la neutropenia.

Los alcaloides de vinca son agentes anti-neoplásicos de fase específica derivados de la planta vincapervinca. Los alcaloides de vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase con la consiguiente muerte de la célula. Los ejemplos de los alcaloides de vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina, y vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincalucoblastina, se encuentra disponible en el mercado como VELBAN[®] en forma de una disolución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como terapia de segunda línea de diferentes tumores sólidos, está principalmente indicada en el tratamiento del cáncer testicular y de diferentes linfomas incluyendo la Enfermedad de Hodgkin; y los linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

La vincristina, vincalucoblastina, 22-oxo-, sulfato, se encuentra disponible en el mercado como ONCOVIN[®] en forma de una disolución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de las leucemias agudas y también ha encontrado uso en los regímenes de tratamiento para los linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y en un grado menor se producen efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalucoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroibutanodioato (1:2) (sal)], disponible en el mercado en forma de una disolución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE[®]), es un alcaloide de vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como agente único o combinado con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, concretamente de pulmón de células no pequeñas, de mama avanzado, y cánceres de próstata refractarios a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes anticancerosos de fase no específica, que interaccionan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan desplazamiento de ligando por una molécula de agua y forman entrecruzamientos intra- y intercatenarios con el ADN ocasionando efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de los complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, se encuentra disponible en el mercado como PLATINOL[®] en forma de una

disolución inyectable. El cisplatino está principalmente indicado en el tratamiento del cáncer testicular y de ovario metastásico y del cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios primarios limitantes de la dosis de cisplatino son la nefrotoxicidad, que puede ser controlada mediante hidratación y diuresis, y la ototoxicidad.

5 El carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], se encuentra disponible en el mercado como PARAPLATINO® en forma de una disolución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma ovárico avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis del carboplatino.

10 Los agentes alquilantes son agentes anticancerosos no específicos de la fase y electrófilos potentes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de radicales nucleofílicos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo, e imidazol. Semejante alquilación interrumpe la función del ácido nucleico conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán, y clorambucilo; alquilsulfonatos tales como busulfan; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

15 La ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato, se encuentra disponible en el mercado en forma de una disolución inyectable o de comprimidos como CITOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como agente único o combinado con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, y leucemias. La alopecia, las náuseas, los vómitos y la leucopenia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida.

20 El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, se encuentra disponible en el mercado en forma de una disolución inyectable o de comprimidos como ALKERAN®. El melfalan está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no resecable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.

25 El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, se encuentra disponible en el mercado como LEUKERAN® en forma de comprimidos. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y de linfomas malignos tales como el linfosarcoma, el linfoma folicular gigante, y la enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo.

30 El busulfan, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, se encuentra disponible en el mercado como MYLERAN® en forma de COMPRIMIDOS. El busulfan está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfan.

35 La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, se encuentra disponible en el mercado en forma de viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como agente único o combinado con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.

40 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, se encuentra disponible en el mercado en forma de viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma metastásico maligno y combinada con otros agentes para la segunda línea de tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, los vómitos y la anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dacarbazina.

45 Los antineoplásicos antibióticos son agentes de fase no específica, que se unen a, o se intercalan con el ADN. Típicamente, semejante acción da como resultado complejos de ADN estables o rotura de la hebra, lo que interrumpe la función normal de los ácidos nucleicos conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de los agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero no se limitan a, actinomicinas tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorrubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, se encuentra disponible en el mercado en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomioma. Las náuseas, los vómitos, y la anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dactinomicina.

50 La daunorrubicina, (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)-oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenodiona hidrocloreuro, se encuentra disponible en el mercado en forma de inyectable liposomal como DAUNOXOMA® o en forma de inyectable como CERUBIDINA®. La daunorrubicina está indicada para la inducción de la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado con VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorrubicina.

55

La doxorubicina, (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolilo-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona hidrocloreto, se encuentra disponible en el mercado en forma de un inyectable como RUBEX[®] o ADRIAMICINA RDF[®]. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, se encuentra disponible en el mercado en forma de BLENOXANO[®]. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente único o combinado con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas, y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la bleomicina.

Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos de fase específica derivados de la planta de la mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan típicamente a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN haciendo que la hebra de ADN se rompa. Las roturas de la hebra se acumulan a lo que sigue la muerte de la célula. Los ejemplos de las epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido.

El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etiliden- β -D-glucopiranosido], se encuentra disponible en el mercado en forma de una disolución inyectable o cápsulas como VePESID[®] y es comúnmente conocido como VP-16. El etopósido está indicado como agente individual o combinado con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los cánceres testicular y de pulmón de células no pequeñas. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave que la trombocitopenia.

El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-teniliden- β -D-glucopiranosido], se encuentra disponible en el mercado en forma de una disolución inyectable como VUMON[®] y es comúnmente conocido como VM-26. El tenipósido está indicado como agente individual o combinado con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

Los agentes neoplásicos antimetabolito son agentes antineoplásicos que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de bases de purina o pirimidina y limitando de ese modo la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza a lo que sigue la muerte celular. Los ejemplos de los agentes antineoplásicos antimetabolito incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, y gemcitabina.

El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidinodiona, se encuentra disponible en el mercado en forma de fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto al ARN como al ADN. Típicamente el resultado es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como agente individual o combinado con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son los efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen la 5-fluorodesoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

La citarabina, 4-amino-1- β -D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, se encuentra disponible en el mercado en forma de CITOSAR-U[®] y es comúnmente conocido como Ara-C. Se cree que la citarabina muestra especificidad por la fase celular en la fase S inhibiendo la elongación de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de la citarabina a la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como agente individual o combinado con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia, y mucositis.

La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purin-6-tiona, se encuentra disponible en el mercado como PURINETOL[®]. La mercaptopurina muestra especificidad por la fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN por medio de un mecanismo todavía sin especificar. La mercaptopurina está indicada como agente individual o combinado con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a dosis elevadas. Un análogo de la mercaptopurina útil es la azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purin-6-tiona, se encuentra disponible en el mercado como TABLOID[®]. La tioguanina muestra especificidad por la fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN por medio de un mecanismo todavía sin especificar. La tioguanina está indicada como agente individual o combinado con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia, y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, se producen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis.

Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina, y cladribina.

La gemcitabina, monohidrocloreto de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), se encuentra disponible en el mercado como GEMZAR[®]. La gemcitabina muestra especificidad por la fase celular en la fase S y bloquea el progreso de las células en el límite G1/S. La gemcitabina está indicada combinada con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y sola en el tratamiento del cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia, y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina.

El metotrexato, ácido *N*-[4[[[2,4-diamino-6-pteridinil]metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, se encuentra disponible en el mercado en forma de metotrexato sódico. El metotrexato muestra efectos sobre la fase celular específicamente en la fase S inhibiendo la síntesis, reparación y/o replicación del ADN, a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de los nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como agente individual o combinado con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, la leucemia meníngea, el linfoma no Hodgkin, y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

Las camptotecinas, incluyendo, los derivados de camptotecina y camptotecina, se encuentran disponibles o en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de las camptotecinas incluyen, pero no se limitan a irinotecan, topotecan, y las diferentes formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilenedioxi-20-camptotecina descritas más abajo.

El irinotecán HCl, (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]-indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona hidrocloreto, se encuentra disponible en el mercado en forma de una disolución inyectable CAMPTOSAR[®].

El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I – ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de las roturas irreparables en la doble hebra causadas por la interacción del complejo ternario de topoisomerasa I : ADN : irinotecán o SN-38 con las enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del irinotecán HCl son la mielosupresión, incluyendo neutropenia, y los efectos GI, incluyendo diarrea.

El topotecán HCl, (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]-quinolino-3,14-(4H,12H)-diona monohidrocloreto, se encuentra disponible en el mercado en forma de la disolución inyectable HYCAMTIN[®]. El topotecán es un derivado de camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I – ADN y evita la religación de las roturas en la hebra sencilla causadas por la Topoisomerasa I en respuesta al esfuerzo torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico del ovario y el cáncer de pulmón de células pequeñas. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecán HCl es la mielosupresión, principalmente la neutropenia.

Preparación de compuestos

Esquemas de síntesis genéricos

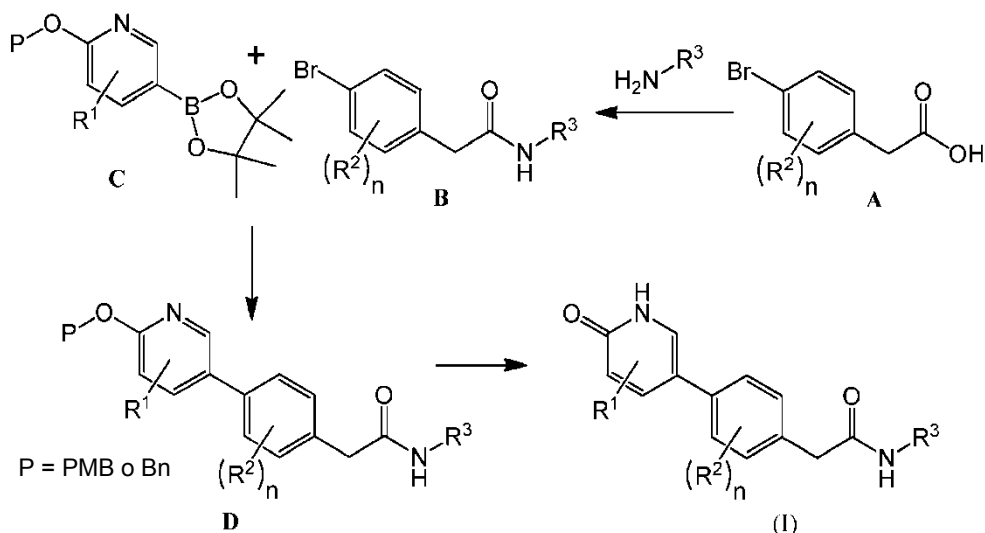
Los compuestos de esta invención se pueden elaborar mediante una variedad de métodos, incluyendo métodos sintéticos convencionales bien conocidos. Los métodos sintéticos generales ilustrativos se exponen más abajo y a continuación se preparan los compuestos específicos de la invención en los ejemplos de trabajo. El experto en la técnica apreciará que si un sustituyente descrito en la presente memoria no es compatible con los métodos sintéticos descritos en la presente memoria, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector se puede eliminar en un punto adecuado de la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio deseado o un compuesto diana. En todos los esquemas descritos más abajo, se emplean grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando es necesario de acuerdo con los principios generales de la química sintética. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos convencionales de la síntesis orgánica (T.W. Green y P.G.M. Wuts, (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, incorporada como referencia con respecto a los grupos protectores). Estos grupos se eliminan en una fase conveniente de la síntesis del compuesto utilizando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procedimientos así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución serán compatibles con la preparación de los compuestos de la presente invención.

La síntesis de los compuestos de Fórmula general (I) y los derivados y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede ser completada como se esboza más abajo en los Esquemas 1-5 por los expertos en la técnica. En la siguiente descripción, los grupos son los definidos anteriormente para los compuestos de Fórmula (I) a menos que se indique de otro modo. Las sustancias de partida se encuentran disponibles en el mercado o se elaboran a partir de materiales de partida disponibles en el mercado utilizando los métodos conocidos por los expertos en la

técnica.

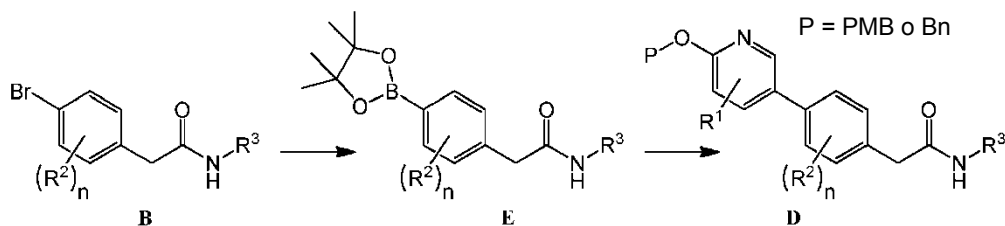
- 5 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 1. El ácido **A** apropiadamente sustituido se puede acoplar con una amina primaria en condiciones de formación de enlace amida, tal como HOBt, EDC, y Et₃N en DMF, para producir el bromuro de arilo intermedio **B**. El intermedio **B** se puede acoplar al éster boronato intermedio **C** en condiciones de acoplamiento con paladio, tal como con PdCl₂(dppf) y Cs₂CO₃, para producir el intermedio **D**. La desprotección del radical parametoxibencilo (PMB) o bencilo (Bn) se puede lograr en presencia de paladio sobre carbono en una atmósfera de H₂ dando como resultado los compuestos de Fórmula (I).

Esquema 1



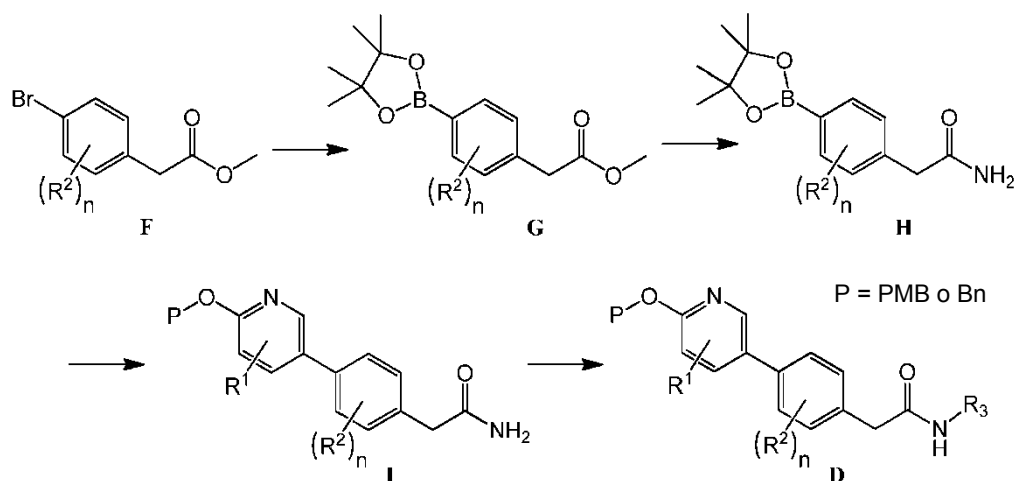
- 10 El intermedio **D** se puede preparar también como se ilustra en el Esquema 2. El bromuro de arilo **B** se puede convertir en el éster boronato en las condiciones apropiadas, tal como con PdCl₂(dppf) y KOAc en 1,4-dioxano, para producir el éster boronato intermedio **E**. A continuación se puede acoplar una 3-bromopiridina apropiadamente sustituida al intermedio **E** en condiciones de acoplamiento con paladio, tal como con PdCl₂(dppf) y Cs₂CO₃, para producir el intermedio **D**. Condiciones similares a las del esquema 1 pueden transformar adicionalmente el intermedio **D** en los compuestos de Fórmula (I).
- 15

Esquema 2



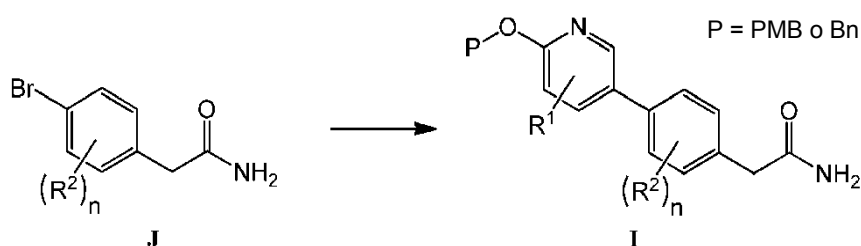
- 20 El intermedio **D** se puede preparar también como se ilustra en el Esquema 3. El bromuro de arilo **F** se puede convertir en el éster boronato en las condiciones apropiadas, tal como con PdCl₂(dppf) y KOAc en 1,4-dioxano, para producir el éster boronato intermedio **G**. El éster metílico intermedio **G** se puede convertir en la amida primaria intermedia **H** en condiciones alcalinas con amoníaco. Una 3-bromopiridina apropiadamente sustituida se puede acoplar a continuación al intermedio **H** en condiciones de acoplamiento con paladio, tal como con PdCl₂(dppf) y Cs₂CO₃, para producir el intermedio **I**. El intermedio **I** se puede transformar adicionalmente en el intermedio **D** mediante acoplamiento con un bromuro de arilo apropiadamente sustituido en las condiciones apropiadas, tal como con Pd₂(dba)₃, Xantphos, y Cs₂CO₃ en 1,4-dioxano. Condiciones similares a las del esquema 1 pueden transformar adicionalmente el intermedio **D** en los compuestos de Fórmula (I).
- 25

Esquema 3



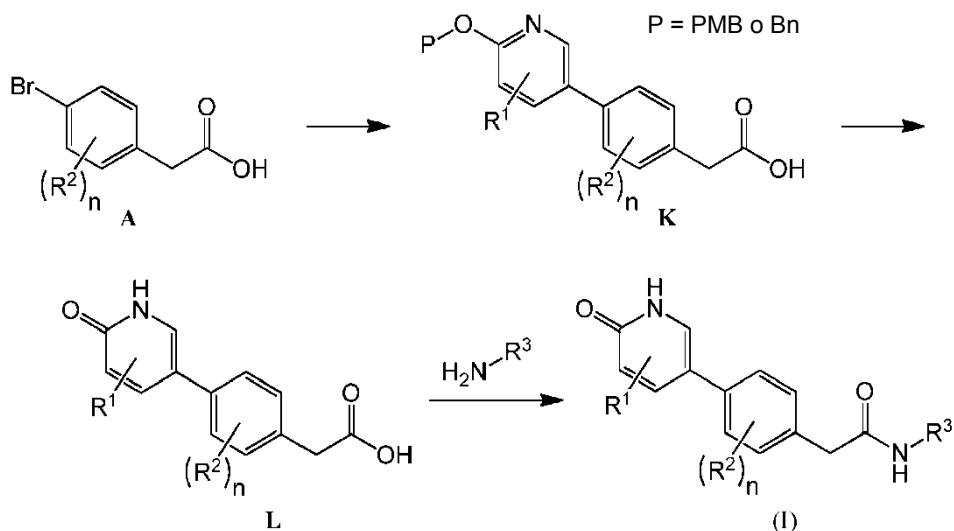
El intermedio I se puede preparar también como se ilustra en el Esquema 4. El bromuro de arilo intermedio J se puede acoplar a un éster boronato sustituido con piridina en condiciones de acoplamiento con paladio, tal como con $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y Cs_2CO_3 , para producir el intermedio I. El intermedio I se puede transformar adicionalmente en los compuestos de Fórmula (I) como se demuestra en los Esquemas 3 y 1.

Esquema 4



Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar también como se ilustra en el Esquema 5. El ácido A apropiadamente sustituido se puede acoplar a un éster boronato apropiadamente sustituido con piridin-3-ilo en condiciones de acoplamiento con paladio, tal como con $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y Cs_2CO_3 , para producir el intermedio K. La desprotección del radical parametoxibencilo (PMB) o bencilo (Bn) del intermedio K en presencia de paladio sobre carbono en una atmósfera de H_2 produce el intermedio L. El intermedio ácido L se puede acoplar a continuación a una amina primaria apropiadamente sustituida en condiciones de formación del enlace amida, tal como HOBT, EDC, y Et_3N en DMF, para producir los compuestos de fórmula (I).

Esquema 5



Sección experimental

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. No se pretende que estos ejemplos limiten el alcance de la presente invención, sino que en su lugar proporcionen orientación al experto en la técnica para preparar y utilizar los compuestos, composiciones, y métodos de la presente invención. Se bien se describen realizaciones concretas de la presente invención, el experto en la técnica apreciará que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. A no ser que se especifique lo contrario, los reactivos son asequibles comercialmente o se preparan de acuerdo con procedimientos de la bibliografía. Los símbolos y convenciones utilizados en las descripciones de los procedimientos, esquemas, y ejemplos concuerdan con los utilizados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, the Journal de the American Chemical Society o the Journal de Biological Chemistry.

En los Ejemplos:

Los desplazamientos químicos se expresan en unidades en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento (J) están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades aparentes y se designan s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), dd (doblete doble), dt (triplete doble), dc (cuartete doble), m (multiplete), br (ancho).

La cromatografía en columna instantánea se realizó sobre gel de sílice.

Los programas de nomenclatura utilizados son ACDLABs 11,0 Namebatch, ACD IUPAC, o ChemDraw®.

Abreviaturas

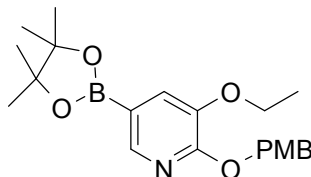
	BH ₃ •DMS	complejo de borano-sulfuro de dimetilo
20	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
	CDCl ₃	cloroformo- <i>d</i>
	CD ₃ OD	metanol- <i>d</i> ₄
	CHCl ₃	cloroformo
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
25	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
30	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
	EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbonato
	ES-LCMS	cromatografía líquida de electropulverización-espectrometría de masas
	Et ₃ N	triethylamina
35	EtOH	etanol
	g	gramo o gramos
	h	hora u horas
	H ₂	gas hidrógeno
	HATU	hexafluorofosfato <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
40	HCl	ácido clorhídrico
	H ₂ O	agua

	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
	<i>in vacuo</i>	a vacío
5	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	KCN	cianuro de potasio
	KOAc	acetato de potasio
	KOH	hidróxido de potasio
	LAH	hidruro de litio y aluminio
10	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LiOH•H ₂ O	hidrato de hidróxido de litio
	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
	MeCN	acetonitrilo
	MeI	yoduro de metilo
15	MeOH	metanol
	mg	miligramo o miligramos
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	min	minuto o minutos
	mL	mililitro o mililitros
20	mmol	milimol o milimoles
	N ₂	gas nitrógeno
	NaBH ₄	borohidruro de sodio
	NaCN	cianuro de sodio
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
25	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sodio
30	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
35	NMR	resonancia magnética nuclear
	PBr ₃	tribromuro de fósforo
	Pd/C	paladio sobre carbono

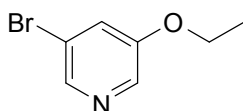
	PdCl ₂ (dppf)	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	PE	éter de petróleo
	PMB	p-metoxibencilo
5	POCl ₃	oxicloruro de fósforo
	rt t	temperatura ambiente
	SOCl ₂	cloruro de tionilo
	TBME	terc-butil metil éter
	TBS	terc-butildimetilsililo
10	TBSCI	cloruro de terc-butildimetilsililo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	T ₃ P [®]	anhídrido propilfosfónico
15	Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Preparación de Intermedios

Intermedio 1: 3-Etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

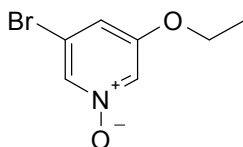


Etapa 1: 3-Bromo-5-etoxipiridina



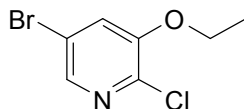
20 Una disolución de 5-bromopiridin-3-ol (70 g, 402 mmol), K₂CO₃ (111 g, 805 mmol) y yodoetano (69,0 g, 443 mmol) en DMF (700 mL) se agitó durante 16 h a 25°C. A continuación la mezcla se concentró para producir el residuo que se extrajo con DCM (2 x 200 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir 3-bromo-5-etoxipiridina (53 g, 218 mmol, rendimiento 54,2%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19-8,17 (m, 2H), 7,60-7,59 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 202 (M+H).

Etapa 2: 1-Oxido de 3-bromo-5-etoxipiridina



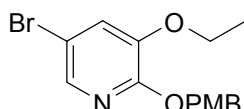
30 A una disolución de 3-bromo-5-etoxipiridina (53 g, 262 mmol) en DCM (200 mL) a 0°C se le añadió lentamente m-CPBA (67,9 g, 393 mmol) a lo largo de 30 min. Después de agitar la disolución resultante durante 15 h, la mezcla se lavó con una disolución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con DCM (2 x 300 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y la fase orgánica se concentró para producir 1-oxido de 3-bromo-5-etoxipiridina (40 g, 165 mmol, rendimiento 62,9%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19-8,18 (m, 1H), 8,08-8,07 (m, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 4,17-4,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 217 (M+H).

Etapa 3: 5-Bromo-2-cloro-3-etoxipiridina



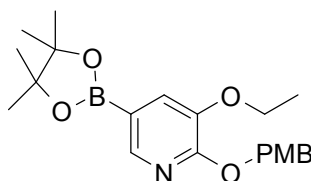
5 A una disolución de 1-óxido de 3-bromo-5-etoxipiridina (40 g, 183 mmol) en DCM (200 mL) a 0°C se le añadió lentamente POCl₃ (159 mL, 1701 mmol) a lo largo de 30 min. A continuación la disolución resultante se templó a 45°C durante 15 h. La mezcla se concentró y se extrajo con DCM (2 x 200 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir 5-bromo-2-cloro-3-etoxipiridina (30 g, 60,9 mmol, rendimiento 33,2%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00-7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 235 (M+H).

Etapa 4: 5-Bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina



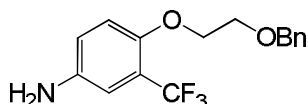
10
15 A una mezcla de (4-metoxifenil)metanol (16,71 g, 121 mmol) en DMF (200 mL) se le añadió NaH (3,96 g, 165 mmol) a 0°C. Después de agitar la mezcla durante 30 min, se añadió a la mezcla anterior 5-bromo-2-cloro-3-etoxipiridina (26 g, 110 mmol); la mezcla se agitó durante 12 h a 80-90°C. La mezcla se sofocó mediante H₂O (20 mL), se extrajo con DCM (2 x 200 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir el residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (EA al 10%/PE al 90%, columna de sílice de 360 g). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (EA/PE = 5:1, R_f = 0,5) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color blanco de 5-bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (36 g, 74,5 mmol, rendimiento 67,8%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 3H), 6,89-6,87 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H) 3,77 (s, 3H), 2,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 338 (M+H).

20 Etapa 5: 3-Etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

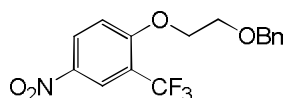


25 A una disolución de 5-bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (10 g, 29,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8,26 g, 32,5 mmol) y KOAc (7,25 g, 73,9 mmol) en 1,4-dioxano (250 mL) agitada en nitrógeno a 20°C se le añadió PdCl₂(dppf) (1,082 g, 1,478 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para producir el producto bruto. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 10:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,6) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color blanco de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (9,2 g, 23,88 mmol, rendimiento 81,0%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,88-6,85 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,11-4,06 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 386,0 (M+H).

Intermedio 2: 4-(2-(Benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)anilina



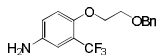
Etapa 1: 1-(2-(Benciloxi)etoxi)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno



35 A una mezcla de 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (5 g, 23,91 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió K₂CO₃ (6,61 g, 47,8 mmol) y 2-(benciloxi)etanol (4,00 g, 26,3 mmol) a rt. La mezcla se agitó a 110°C durante 12 h. La LCMS

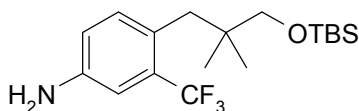
y la TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,4) mostraron que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró para producir un producto bruto, que se purificó mediante una columna de gel de sílice para obtener 1-(2-(benciloxi)etoxi)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (7,1 g, 18,18 mmol, rendimiento 76,0%): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54-7,28 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,36 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 3,6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 342(M+H).

Etapa 2: 4-(2-(Benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)anilina

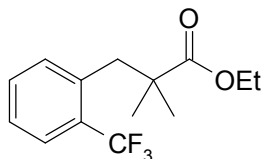


A una mezcla de 1-(2-(benciloxi)etoxi)-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (8,1 g, 23,73 mmol) en MeOH (100 mL) se le añadió zinc (15,52 g, 237 mmol) y NH_4Cl (12,70 g, 237 mmol). La mezcla se agitó a 20°C durante 3 h. La LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró para producir un producto bruto, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 5:1, R_f = 0,4) para obtener 4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)anilina (5,1 g, 14,40 mmol, rendimiento 60,7%): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,35-7,24 (m, 5H), 6,81 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,13 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 3,6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 312(M+H).

15 Intermedio 3: 4-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)anilina



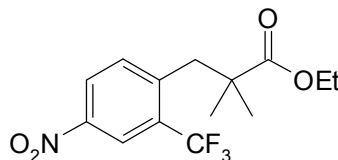
Etapa 1: 2, 2-Dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



20 A una mezcla de diisopropilamina (8,00 mL, 57,1 mmol) en THF (300 mL) enfriada a 0°C se le añadió *n*-BuLi (24,60 mL, 61,5 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. A continuación a la mezcla enfriada a -30°C se le añadió una disolución de isobutirato de etilo (6,12 g, 52,7 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se agitó a

-30°C durante 1 h. A la mezcla se le añadió una disolución de 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (10,5 g, 43,9 mmol) en THF (5 mL) a -30°C. La mezcla completa se agitó a -30°C durante 3 h y después se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se sofocó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 200:1). Todas las fracciones que se encontraron que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,6) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (10 g, 35,3 mmol, rendimiento 80,0%): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (s, 6H); ES-LCMS m/z 275 (M+H).

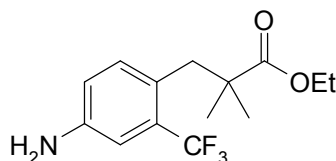
Etapa 2: 2, 2-Dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



35 A una disolución de 2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (10 g, 36,5 mmol) en H_2SO_4 (5 mL, 94 mmol) enfriada a 0°C se le añadió nitroperoxoácido de potasio (4,05 g, 40,1 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para producir un sólido de color amarillo de 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (8,5 g, 24,54 mmol, rendimiento 67,3%): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,97-5,83 (m, 2H); ES-LCMS m/z 320 (M+H).

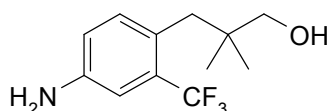
40

Etapa 3: 3-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo



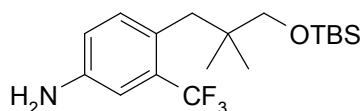
Una mezcla de reacción de 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (8,5 g, 26,6 mmol) y Pd/C (0,283 g, 2,66 mmol) en MeOH (50 mL) se hidrogenó utilizando un H-cube (ajustes: 50°C, 3,52 kg/cm², 24 h). La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 10:1). Todas las fracciones que se encontraron que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,4) se combinaron y concentraron para producir un sólido blanquecino de 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (7 g, 22,42 mmol, rendimiento 84,0%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,15 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 290 (M+H).

Etapa 4: 3-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol



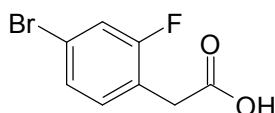
A una mezcla de 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (2 g, 6,91 mmol) en THF (200 mL) se le añadió LAH (0,525 g, 13,83 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 h. La mezcla se sofocó con NaOH acuoso al 15% (10 mL). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 8:1). Todas las fracciones que se encontraron que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,35) se combinaron y concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol (1,1 g, 4,45 mmol, rendimiento 64,4%): RMN H¹ (400 MHz, MeOD) δ: 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,67 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 0,84 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 248 (M+H).

Etapa 5: 4-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)anilina

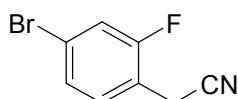


A una mezcla de 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol (300 mg, 1,213 mmol) en DCM (150 mL) se le añadió imidazol (124 mg, 1,820 mmol) y TBSCl (219 mg, 1,456 mmol). A continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 5 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 2:1, R_f = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de 4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)anilina (350 mg, 0,930 mmol, rendimiento 77,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃Cl) δ: 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,62 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,73 (s, 6H), 0,00 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 362 (M+H).

30 Intermedio 4: Ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético



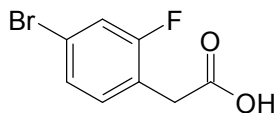
Etapa 1: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo



Una suspensión de NaCN (2,085 g, 42,5 mmol) en DMF (20 mL) se añadió a una disolución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (5,7 g, 21,27 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla se agitó a 26°C durante 10 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El 2-(4-bromo-2-

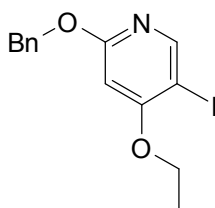
fluorofenil)acetonitrilo resultante (4,01 g, 18,74 mmol, rendimiento 88,0%) se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC (PE/EA = 1/1, R_f 0,5): RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,37 (m, 3H), 3,70 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético

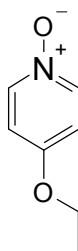


- 5 Se añadió NaOH (56,2 mL, 112 mmol) a una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (4,01 g, 18,74 mmol) en MeOH (30 mL). La mezcla se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla se enfrió a rt. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético resultante (4,13 g, 17,72 mmol, rendimiento 95,0%) se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0,4): RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22-7,31 (m, 2H), 7,13 (t, J = 8,05 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H); ES-LCMS m/z 232,9 (M+H).

Intermedio 5: 2-(Benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina

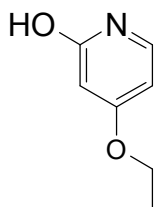


Etapa 1: 1-Oxido de 4-etoxipiridina



- 15 A una mezcla de 1-oxido de 4-nitropiridina (50 g, 357 mmol) en THF (500 mL) se le añadió etanolato de sodio (48,6 g, 714 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. El residuo de reacción se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 25:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (DCM/MeOH = 25:1, R_f = 0,6) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color rojo oscuro de 1-oxido de 4-etoxipiridina (25 g, 162 mmol, rendimiento 45,3%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,18 (m, 2H), 7,11-7,10 (m, 2H), 4,21-4,15 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 140,0 (M+H).

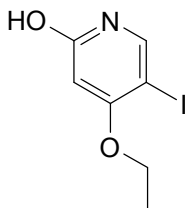
Etapa 2: 4-Etoxipiridin-2-ol



- 25 Una mezcla de 1-oxido de 4-etoxipiridina (5 g, 35,9 mmol) en anhídrido acético (36,7 g, 359 mmol) se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (25 mL) y H_2O (25 mL) y se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 10:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,6) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo oscuro de 4-etoxipiridin-2-ol (2,5 g, 16,17 mmol, rendimiento 45,0%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 3,2, 7,2 Hz, 1H), 5,86-7,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,06-4,01 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,2

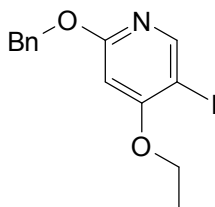
Hz, 3H); ES-LCMS m/z 140,0 (M +H).

Etapa 3: 4-Etoxi-5-yodopiridin-2-ol



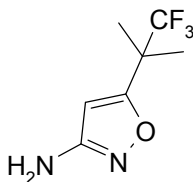
5 A una mezcla de 4-etoxipiridin-2-ol (2,5 g, 17,97 mmol) en DMF (30 mL) se le añadió NIS (4,04 g, 17,97 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color amarillo de 4-etoxi-5-yodopiridin-2-ol (1,2 g, 4,30 mmol, rendimiento 23,9%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,70(s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 1,48 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 265,8 (M+H).

Etapa 4: 2-(Benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina

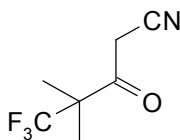


10 A una mezcla de 4-etoxi-5-yodopiridin-2-ol (800 mg, 3,02 mmol) en THF (10 mL) se le añadieron (bromometil)benceno (619 mg, 3,62 mmol) y carbonato de plata (1665 mg, 6,04 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h. El residuo de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La 2-(benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina resultante (800 mg, 1,915 mmol, rendimiento 63,4%) se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 1,48 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 355,9 (M+H).

Intermedio 6: 5-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina



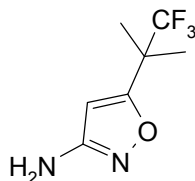
20 Etapa 1: 5,5,5-Trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo



25 A una mezcla de MeCN (3,32 mL, 97 mmol) en THF (300 mL) enfriada a -78°C se le añadió *n*-BuLi (56,4 mL, 141 mmol). La mezcla se agitó a -30°C durante 30 min. A continuación a la mezcla se le añadió 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato de metilo (15 g, 88 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 h. La mezcla se sofocó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con DCM/MeOH (10:1). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 10:1). Todas las fracciones que se encontraron que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (5 g, 27,9 mmol, rendimiento 31,7%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ : 3,75 (s, 2H), 1,41 (s, 6H).

30

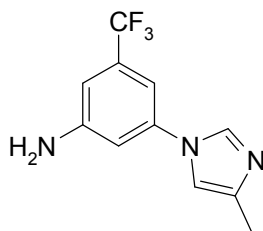
Etapa 2: 5-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina



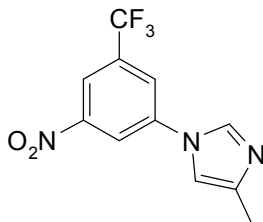
5 A una mezcla de hidrocloreto de hidroxilamina (3,10 g, 44,7 mmol) en H₂O (25 mL) enfriada a 0°C se le añadió NaHCO₃ (3,94 g, 46,9 mmol) para el ajuste a pH = 7,5. A continuación a la mezcla se le añadió una disolución de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (4 g, 22,33 mmol) en MeOH (25 mL). La mezcla se agitó a 65°C durante 15 h. Después de enfriar, la mezcla se aciduló con HCl conc. a pH = 1,0 y después se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con 4 M NaOH a pH = 8,0. La mezcla se extrajo con DCM/MeOH (10:1). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un sólido de color blanco de 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina (2 g, 9,06 mmol, rendimiento 40,6%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 5,78 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 1,51 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 195 (M+1).

10

Intermedio 7: 3-(4-Metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina



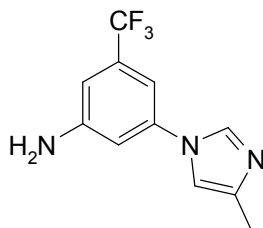
Etapa 1: 4-Metil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol



15 Una suspensión de 4-metil-1*H*-imidazol (1,178 g, 14,35 mmol) en DMF (15 mL) se añadió a una disolución de 1-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (2 g, 9,56 mmol) en DMF (15 mL). Se añadió Cs₂CO₃ (6,23 g, 19,13 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 h. La mezcla se enfrió a rt y a continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 5:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,5) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 4-metil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol (800 mg, 2,95 mmol, rendimiento 30,8%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,61-8,78 (m, 1H), 8,44-8,51 (m, 1H), 8,31-8,39 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 2,27 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 272,0 (M+H).

20

Etapa 2: 3-(4-Metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina

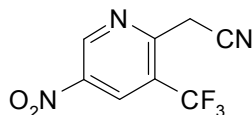


25

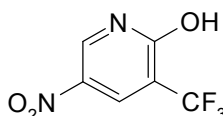
Una suspensión de 4-metil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol (800 mg, 2,95 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió a una disolución de Pd/C (8,26 mg, 0,078 mmol) en MeOH (15 mL). La mezcla estuvo a 25°C durante 5 h en una atmósfera de H₂. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de

NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones alcalinas) para producir un sólido de color blanco de 3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (321,83 mg, 1,334 mmol, rendimiento 86,0%). TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,3): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,02–6,76 (m, 3H), 2,31–2,17 (m, 3H); ES-LCMS m/z 242,1 (M+H).

Intermedio 8: 2-(5-Nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetonitrilo

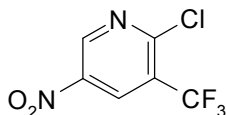


Etapas 1: 5-Nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol



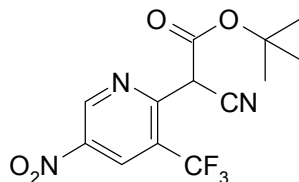
10 A una disolución enfriada con hielo de 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (4 g, 24,53 mmol) en H₂SO₄ (26,1 mL, 491 mmol) se le añadió ácido nítrico (1,206 mL, 27,0 mmol) gota a gota. Después de 30 min, el baño de hielo se eliminó y la reacción se agitó a 26°C durante 10 h. La mezcla de reacción se añadió a 120 g de hielo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se enjuagó con H₂O adicional y se secó al aire para proporcionar el primer lote de producto. Se obtuvo otra cosecha de producto después de evaporar las aguas madre a menos de 100 mL, enfriando sobre un baño de hielo, y añadiendo NaOH para el ajuste a pH = 8. La mezcla se extrajo con EA (100 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para producir el producto, que se combinó con el primer lote para producir un sólido de color amarillo de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2,63 g, 12,64 mmol, rendimiento 51,5%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,86 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 209,0 (M+H).

Etapas 2: 2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina



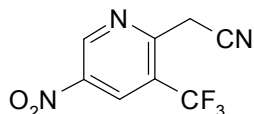
20 Se añadió SOCl₂ (18,45 mL, 253 mmol) a una disolución de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2,63 g, 12,64 mmol). Se añadió DMF (1,957 mL, 25,3 mmol) y la mezcla estuvo a 100°C durante 10 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina resultante (2,46 g, 10,86 mmol, rendimiento 86%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,23–9,59 (m, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

Etapas 3: 2-Ciano-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de *tert*-butilo



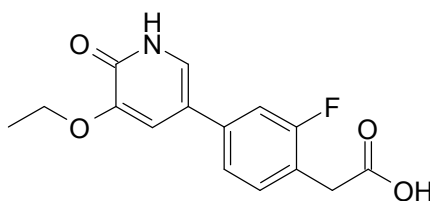
30 A una disolución de 2-cianoacetato de *tert*-butilo (523 mg, 3,71 mmol) en THF (15 mL) se le añadió K₂CO₃ (854 mg, 6,18 mmol). A continuación se añadió 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (700 mg, 3,09 mmol) a la mezcla y la mezcla estuvo a 50°C durante 10 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0,4) para producir un sólido de color amarillo claro de 2-ciano-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de *tert*-butilo (1 g, 3,02 mmol, rendimiento 98,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,99 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 1,49 (d, *J* = 1,54 Hz, 9H); ES-LCMS m/z 276 (M-55).

Etapa 4: 2-(5-Nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetonitrilo

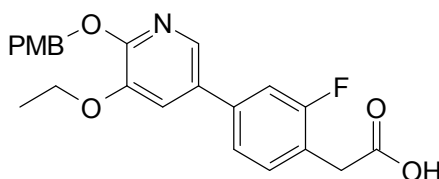


5 A una disolución de 2-ciano-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de *tert*-butilo (1,06 g, 3,20 mmol) en MeOH (80 mL) se le añadió HCl (20 mL, 3,20 mmol). La mezcla estuvo a 70°C durante 10 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El 2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetonitrilo resultante (402 mg, 1,739 mmol, rendimiento 54,4%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 9,56 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,63-8,87 (m, 1H), 4,20 (s ancho, 2H); ES-LCMS m/z 232,0 (M+H).

10 Intermedio 9: Ácido 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acético



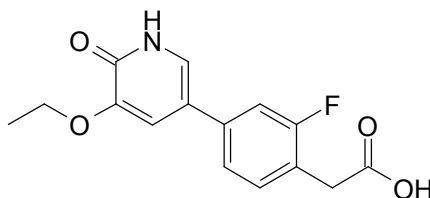
Etapa 1: Ácido 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético



15 Una suspensión de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (300 mg, 1,287 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H₂O (1,000 mL) se añadió a una disolución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (496 mg, 1,287 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H₂O (1,000 mL). Se añadieron PdCl₂(dppf) (94 mg, 0,129 mmol) y Cs₂CO₃ (1049 mg, 3,22 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla se enfrió a rt y a continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró.

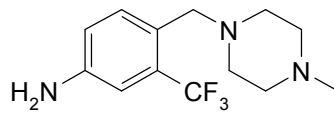
20 La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 1:1, R_f = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (320 mg, 0,778 mmol, rendimiento 60,4%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,18-7,50 (m, 6H), 6,78-7,00 (m, 2H), 5,28-5,54 (m, 2H), 4,04-4,21 (m, 2H), 3,74-3,84 (m, 3H), 3,30-3,38 (m, 2H), 1,32-1,52 (m, 3H); ES-LCMS m/z 412,0 (M+H).

25 Etapa 2: Ácido 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acético

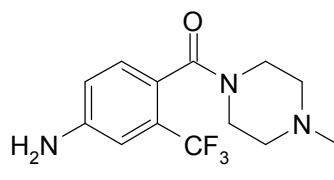


30 Una suspensión de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (120 mg, 0,292 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió a una disolución de Pd/C (31,0 mg, 0,292 mmol) en MeOH (10 mL). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a 26°C durante 2 h. A continuación la disolución se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color amarillo claro de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (80 mg, 0,275 mmol, rendimiento 94,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,14-7,53 (m, 5H), 4,01-4,21 (m, 2H), 3,60-3,68 (m, 2H), 1,46 (s, 3H); ES-LCMS m/z 292,1 (M+H).

Intermedio 10: 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina

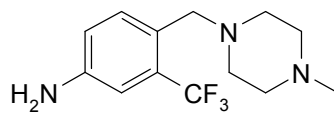


Etapa 1: (4-Amino-2-trifluorometil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona



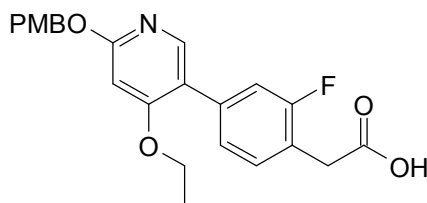
- 5 Una mezcla de ácido 4-amino-2-trifluorometil-benzoico (15 g, 73,1 mmol), HOBT (14,56 g, 95 mmol), EDC (16,82 g, 88 mmol), Et₃N (20,38 mL, 146 mmol), 1-etil-piperazina (8,35 g, 73,1 mmol) en DCM (200 mL) se agitó a 25°C durante 2 h. A la mezcla se le añadió DCM (200 mL) y a continuación se lavó con H₂O, NaOH 2 M (2 x 150 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir un sólido blanquecino de (4-amino-2-trifluorometil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (20 g, 65,2 mmol, rendimiento 89,0%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 4H), 2,33-2,31 (m, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 302 (M+H).

Etapa 2: 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina

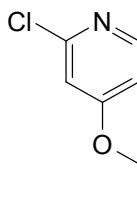


- 15 A una mezcla de (4-amino-2-trifluorometil-fenil)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona (20 g, 66,4 mmol) en THF (500 mL) se le añadió BH₃·DMS (19,91 mL, 199 mmol) gota a gota. A continuación la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla se sofocó añadiendo MeOH y a continuación se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice sobre gel de sílice (PE:EA = 2:1, R_f = 0,35) para producir un sólido de color blanco de 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenilamina (14 g, 46,0 mmol, rendimiento 69,4%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,45-2,39 (m, 8H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 288 (M+H).

Intermedio 11: Ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético



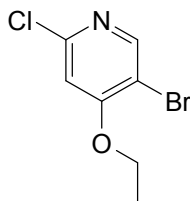
Etapa 1: 2-Cloro-4-etoxipiridina



- 25 A una mezcla de 2-cloro-4-nitropiridina (170 g, 1070 mmol) en THF (2 L) se le añadió etanolato de sodio (109,45 g, 1610 mmol) lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La LCMS y la TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6)

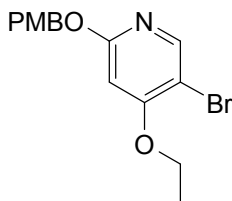
mostraron que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró, y la mayoría del disolvente del producto filtrado se eliminó a vacío. El residuo se extrajo con EA (800 mL x 3), y la capa orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (1 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir 2-cloro-4-etoxipiridina bruta (157 g, 1,0 mol, rendimiento 92%) en forma de un sólido: RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 2H), 1,41-1,38 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 158 (M+H).

Etapa 2: 5-Bromo-2-cloro-4-etoxipiridina



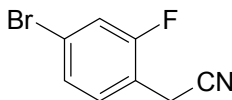
Se añadió 2-cloro-4-etoxipiridina (100 g, 0,63 mol) a H₂SO₄ (500 mL) lentamente. A continuación, se añadió 1-bromopirrolidino-2,5-diona (124,2 g, 0,70 mol) a la mezcla anterior a rt. La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. La TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (2 L), y se extrajo con EA (1 L x 3). La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de Na₂CO₃ (1 L x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 60:1-30:1). Todas las fracciones que se encontraron que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5) se combinaron y concentraron para producir 5-bromo-2-cloro-4-etoxipiridina (60,9 g, 0,26 mol, rendimiento 40%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,32-4,10 (m, 2H), 1,58-1,35 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 237 (M+2).

Etapa 3: 5-Bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina



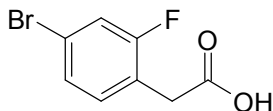
A una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-etoxipiridina (75 g, 317,1 mmol) en tolueno (500 mL) se le añadió (4-metoxifenil)metanol (52,6 g, 380,6 mmol), KOH (35,6 g, 634,3 mmol) y 18-corona-6 (8,4 g, 31,2 mmol) a rt. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla se repartió entre 2-metoxi-2-metilpropano (500 mL) y salmuera (800 mL). La capa orgánica se concentró. El residuo se purificó en columna (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5) para producir 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (72,2 g, 221 mmol, rendimiento 70%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,43 (c, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 338 (M+2H).

Etapa 4: 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo



A una disolución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (500 g, 1,87 mol) en EtOH (2,2 L) agitada en nitrógeno a 20°C se le añadió NaCN (93 g, 1,90 mol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 12 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre DCM (2000 mL) y una disolución saturada de NaHCO₃ (1800 mL). Se repitió otro lote utilizando el mismo procedimiento. A continuación se combinaron los dos lotes. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (794 g, rendimiento 99%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,27 (m, 3H), 3,72 (s, 2H).

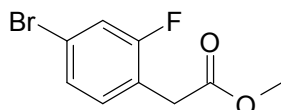
Etapa 5: Ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético



A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (397 g, 1,82 mol) en MeOH (500 mL) agitada en nitrógeno a

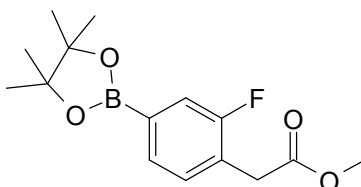
- 20°C se le añadió una disolución de NaOH (2,22 L, 2,5M, 5,56 mol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. A continuación la disolución se concentró y se neutralizó con HCl conc. a pH = 5 agitando. A continuación la disolución se extrajo con EA (1,5 L x 2). Se repitieron otros dos lotes utilizando el mismo procedimiento. A continuación se combinaron los tres lotes. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir el ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético puro (1200 g, rendimiento 92%): TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,2); RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s ancho, 1H), 7,12 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H).

Etapa 6: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetato de metilo



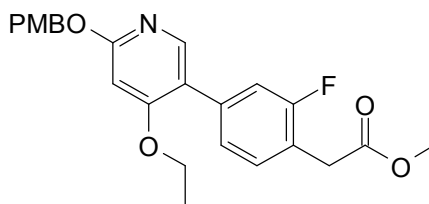
- 10 A una disolución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (260 g, 1,13 mol) en MeOH (2 L) se le añadió H₂SO₄ (30 mL) a rt. La disolución se calentó a reflujo durante la noche. A continuación el disolvente se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se repitió otro lote utilizando el mismo procedimiento. A continuación se combinaron los dos lotes para proporcionar 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de metilo (520 g, 94%): TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,7). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,20 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

Etapa 7: 2-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo



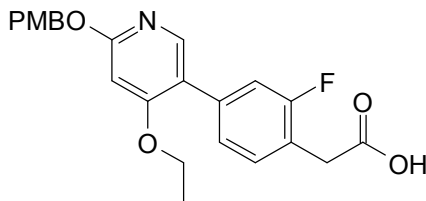
- 20 A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetato de metilo (260 g, 1,05 mol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (320 g, 1,26 mol) en 1,4-dioxano (2 L) se le añadió KOAc (206 g, 2,10 mol) y PdCl₂(dppf) (23 g, 0,03 mol) a rt. La disolución se calentó a reflujo durante 4 h en N₂. A continuación la disolución se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para producir el producto bruto. Se repitió otro lote utilizando el mismo procedimiento. A continuación se combinaron los dos lotes y se purificaron mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 30:1 a 10:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5) se combinaron y concentraron para producir 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (560 g, 90%) en forma de un aceite de color amarillo claro: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,27 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 295,2 (M+H).

Etapa 8: 2-(4-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetato de metilo



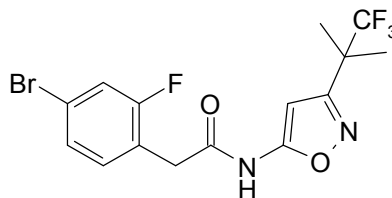
- 30 A una disolución de 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (175 g, 519 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 L) y H₂O (300 mL) se le añadió 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (167 g, 569 mmol), PdCl₂(dppf) (25 g, 5,19 mmol) y Cs₂CO₃ (337 g, 1038 mmol) en N₂. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. La TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,3) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se repartió entre EA (1 L) y H₂O (800 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 5:1, R_f = 0,3) para producir 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (210 g, 0,49 mol, rendimiento 90%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32-7,22 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,11 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 426 (M+H).

Etapa 9: Ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético

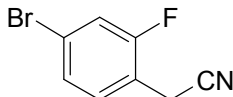


5 A una disolución de 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetato de metilo (210 g, 519 mmol) en THF (500 mL) se le añadió una disolución de LiOH·H₂O (52 g, 1,23 mol) en H₂O (700 mL). La mezcla se agitó a 60°C durante 10 h. La TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,3) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró y se neutralizó con 1,0 M HCl a pH = 7,0. A continuación la mezcla se filtró, y el sólido se lavó con agua y se secó a vacío para producir ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (183,3 g, 0,45 mol, rendimiento 93%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,41-7,28 (m, 3H), 7,24 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,11 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 412 (M+H).

Intermedio 12: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida

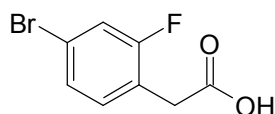


Etapa 1: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo



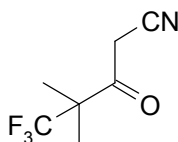
15 A una suspensión de NaCN (2,085 g, 42,5 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió a una disolución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluorobenceno (5,7 g, 21,27 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla se agitó a 26°C durante 10 h. A continuación la disolución se concentró y se repartió entre EA (50 mL) y una disolución saturada de NaHCO₃ (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un sólido de color blanquecino de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (4,01 g, 18,74 mmol, rendimiento 88%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,37 (m, 3 H), 3,70 (s, 2 H).

Etapa 2: Ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético



25 A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (4,01 g, 18,74 mmol) en MeOH (30 mL) se le añadió NaOH 2 M (56,2 mL, 112 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla se enfrió después a rt. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (4,13 g, 17,72 mmol, rendimiento 95%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,22 (m, 2H), 7,13 (t, J = 8,05 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H); ES-LCMS m/z 233 (M+H).

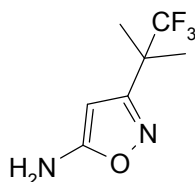
Etapa 3: 5,5,5-Trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo



30 A una mezcla de MeCN (1,086 g, 26,5 mmol) en THF (300 mL) enfriada a -78°C se le añadió *n*-BuLi (10,58 mL, 26,5

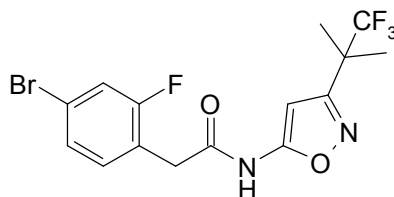
mmol). La mezcla se agitó a -30°C durante 0,5 h. A continuación a la mezcla se le añadió 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3 g, 17,63 mmol) gota a gota. La mezcla se sofocó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con DCM/MeOH (10:1, 30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice ($\text{PE}/\text{EA} = 8:1$). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC ($\text{PE}/\text{EA} = 5:1$, $R_f = 0,5$) se combinaron y concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (1 g, 5,30 mmol, rendimiento 30%): $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,79 (s, 2H), 1,41 (s, 6H).

Etapa 4: 3-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-amina



10 A una mezcla de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (1 g, 5,58 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,407 g, 5,86 mmol) en agua (30 mL) se le añadió NaOH (0,447 g, 11,16 mmol). A continuación la mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. Después de enfriar a rt, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir un sólido de color amarillo claro de 3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-amina (700 mg, 3,39 mmol, rendimiento 61%): $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,17 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 1,49 (s, 6H); ES-LCMS m/z 195 (M+H).

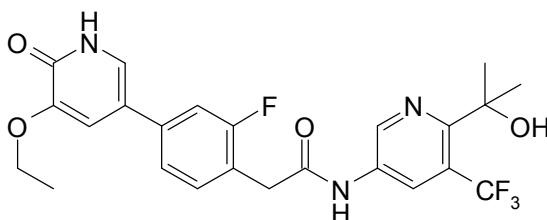
Etapa 5: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida



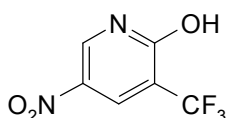
20 A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (360 mg, 1,545 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió 3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-amina (300 mg, 1,545 mmol), HATU (881 mg, 2,317 mmol) y trietilamina (0,645 mL, 4,63 mmol). A continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para producir un aceite de color amarillo de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (600 mg, 1,1 mmol, rendimiento 71%): $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 1,52 (s, 6H); ES-LCMS m/z 409 (M+H).

25 Preparación de los compuestos de la invención

Ejemplo 1: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida



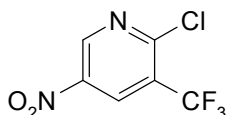
Etapa 1: 2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina



30 A una mezcla de 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2 g, 12,26 mmol) se le añadió ácido nítrico (1,644 mL, 36,8 mmol) y H_2SO_4 (12,03 g, 123 mmol) a 0°C . A continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se templó a continuación a 60°C durante 5 h, se enfrió y se añadió a 150 g de hielo. La mezcla se extrajo con EA (2 x 100 mL) y

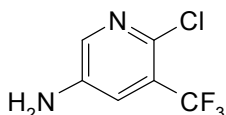
se lavó con H₂O (100 mL) para producir la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para producir un sólido de color pardo de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2,2 g, 8,99 mmol, rendimiento 73,3%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H), 9,42 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 209,0 (M+H).

5 Etapa 2: 2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina



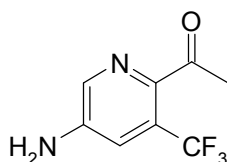
10 A una mezcla de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2 g, 9,61 mmol) se le añadió SOCl₂ (21,04 mL, 288 mmol) y DMF (0,074 mL, 0,961 mmol). A continuación la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla se concentró y se extrajo con EA (2 x 100 mL) y se lavó con H₂O (100 mL) para producir la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para producir un sólido de color pardo de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (2 g, 5,30 mmol, rendimiento 55,1%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H), 9,42 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H).

Etapa 3: 6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina



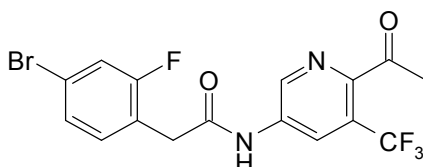
15 A una mezcla de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (2 g, 8,83 mmol) en acético acid (10 mL) se le añadió hierro (2,465 g, 44,1 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 80°C durante 15 min. La mezcla se filtró y se concentró y a continuación se lavó con NaOH acuoso y se extrajo con EA. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 5:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 8:1, R_f = 0,6) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (1 g, 4,58 mmol, rendimiento 51,9%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,46-7,26 (m, 5H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,47 (t, *J* = 6,62 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 197,0 (M+H).

Etapa 4: 1-(5-Amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)etanona



25 A una mezcla de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (200 mg, 1,018 mmol) en MeOH (3 mL) se le añadió 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (200 mg, 1,018 mmol), NaHCO₃ (171 mg, 2,035 mmol) y PdCl₂(dppf) (74,5 mg, 0,102 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a 110°C durante 30 min bajo microondas. A continuación el residuo de reacción se filtró y el sólido se lavó con MeOH. A continuación se añadió HCl 6 M a la disolución, que se agitó a rt durante 1 h y a continuación se concentró para producir el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 1:1, R_f = 0,6) para producir un sólido de color amarillo claro de 1-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)etanona (120 mg, 0,500 mmol, rendimiento 49,1%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 205,0 (M+H).

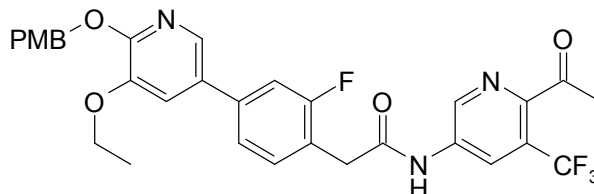
Etapa 5: N-(6-Acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida



35 A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (125 mg, 0,536 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (125 mg, 0,536 mmol), EDC (123 mg, 0,644 mmol), HOBt (99 mg, 0,644 mmol) y Et₃N (0,150 mL, 1,073 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. A continuación el residuo de reacción se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 1:1, R_f = 0,6) para producir un

sólido de color amarillo claro de *N*-(6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (120 mg, 0,243 mmol, rendimiento 45,4%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 7,33 (s., 1H), 3,85 (s, 2H), 2,66 (s, 3H); ES-LCMS m/z 418,9 (M+H).

Etapas 6: *N*-(6-Acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



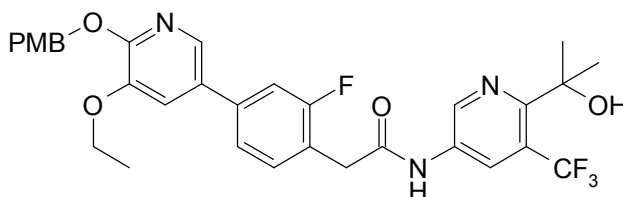
5

A una mezcla de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (100 mg, 0,260 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (1 mL) se le añadió *N*-(6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (120 mg, 0,286 mmol), Cs_2CO_3 (169 mg, 0,519 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (18,99 mg, 0,026 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N_2 a $110^\circ C$ durante 30 min bajo microondas. A continuación el residuo de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 1:1, $R_f = 0,6$) para producir un sólido de color amarillo claro de *N*-(6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (100 mg, 0,100 mmol, rendimiento 38,7%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H), 7,33 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 598,1 (M+H).

10

15

Etapas 7: 2-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida



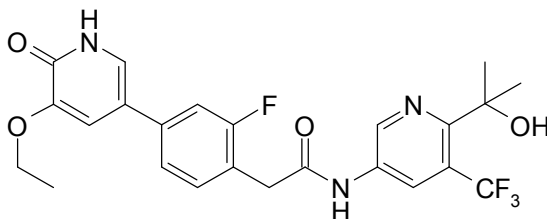
20

25

A una mezcla de *N*-(6-acetil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (100 mg, 0,167 mmol) en THF (10 mL) se le añadió bromuro de metilmagnesio (0,167 mL, 0,502 mmol). La mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante 2 h en una atmósfera de N_2 . A continuación la mezcla se añadió a H_2O y se extrajo con EA. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 15:1, $R_f = 0,6$) para producir un sólido de color amarillo de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (70 mg, 0,086 mmol, rendimiento 51,1%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 494,2 (M-PMB+H).

30

Etapas 8: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida

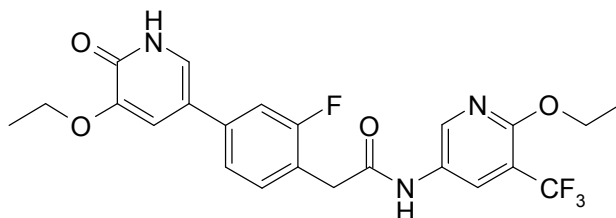


35

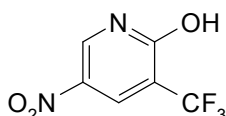
A una mezcla de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (70 mg, 0,114 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (7 mg, 0,066 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 a $25^\circ C$ durante 16 h. A continuación el residuo de reacción se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/ H_2O como eluyentes, condiciones alcalinas) para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina-3-il)acetamida (5,71 mg, 0,011 mmol, rendimiento 10,9%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 4,15 (m,

2H), 3,86 (s, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,49 (t, $J = 7,03$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 494,2 (M+H).

Ejemplo 2: Hidrocloruro de *N*-(6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

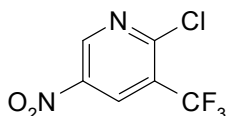


5 Etapa 1: 2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina



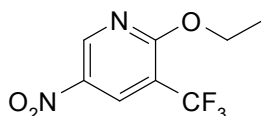
A una mezcla de 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2 g, 12,26 mmol) y ácido nítrico (1,644 mL, 36,8 mmol) se le añadió H_2SO_4 (12,03 g, 123 mmol) a $0^\circ C$. A continuación la mezcla se agitó a $25^\circ C$ durante 16 h. La mezcla se templó después a $60^\circ C$ durante 5 h, se enfrió y se añadió a 150 g de hielo. La mezcla se extrajo con EA (2 x 100 mL) y se lavó con H_2O (100 mL) para producir la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para producir un sólido de color pardo de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2,2 g, 8,99 mmol, rendimiento 73,3%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,91 (d, $J = 2,43$ Hz, 1H), 9,42 (d, $J = 2,43$ Hz, 1H); ES-LCMS m/z 209,0 (M+H).

Etapa 2: 2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina



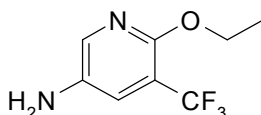
A una mezcla de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2 g, 9,61 mmol) y $SOCl_2$ (21,04 mL, 288 mmol) se le añadió DMF (0,074 mL, 0,961 mmol). A continuación la mezcla se agitó a $80^\circ C$ durante 16 h. La mezcla se concentró y se extrajo con EA (2 x 100 mL) y se lavó con H_2O (100 mL) para producir la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para producir un sólido de color pardo de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (2 g, 5,30 mmol, rendimiento 55,1%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,91 (d, $J = 2,43$ Hz, 1H), 9,42 (d, $J = 2,43$ Hz, 1H).

Etapa 3: 2-Etoxi-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina



A una mezcla de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (500 mg, 2,207 mmol) en THF (10 mL) se le añadieron EtOH (0,155 mL, 2,65 mmol) y NaH (132 mg, 3,31 mmol). A continuación la mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante 30 min, después se templó a rt y se agitó durante 16 h. La mezcla se añadió a H_2O y se extrajo con EA (2 x 50 mL) para producir la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para producir un aceite de color pardo de 2-etoxi-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (120 mg, 0,457 mmol, rendimiento 20,7%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,67 (m, 2H), 1,47 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Etapa 4: 6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

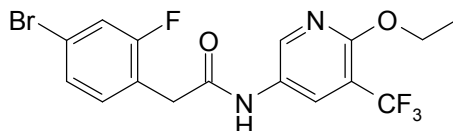


A una mezcla de 2-etoxi-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (120 mg, 0,508 mmol) en EA (10 mL) se le añadió dihidrato

de cloruro de estaño(II) (459 mg, 2,033 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 h. A continuación la disolución se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 4:1, R_f = 0,6) para producir un aceite de color amarillo claro de 6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (80 mg, 0,310 mmol, rendimiento 61,1%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 6,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,81 (m, 2H), 0,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 207,1 (M+H).

5

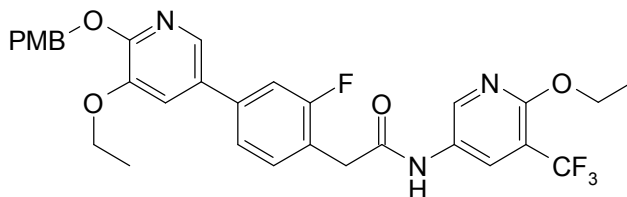
Etapa 5: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-N-(6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida



A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (90 mg, 0,386 mmol) en DCM (10 mL) se le añadieron 6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (88 mg, 0,425 mmol), DIEA (0,135 mL, 0,772 mmol) y HATU (220 mg, 0,579 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 1:1, R_f = 0,6) para producir un aceite de color amarillo claro de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-N-(6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (120 mg, 0,228 mmol, rendimiento 59,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 3H), 4,47 (m, 2H), 1,21 (t, J = 6,5 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 421,0 (M+H).

15

Etapa 6: N-(6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



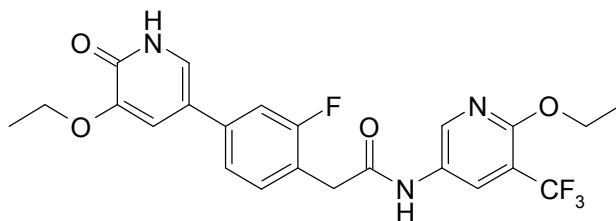
A una mezcla de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (100 mg, 0,260 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H₂O (1 mL) se le añadieron 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-N-(6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (120 mg, 0,286 mmol), Cs₂CO₃ (169 mg, 0,519 mmol) y PdCl₂(dppf) (18,99 mg, 0,026 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ a 110°C durante 30 min bajo microondas. A continuación el residuo de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante TLC preparativa (PE:EA=1:1, R_f = 0,6) para producir un sólido de color amarillo claro de N-(6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (50 mg, 0,071 mmol, rendimiento 27,3%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52-7,35 (m, 6H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 5H), 1,42-1,47 (m, 3H), 1,38-1,42 (m, 3H); ES-LCMS m/z 600,1 (M+H).

20

25

Etapa 7: Hidrocloruro de N-(6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

30

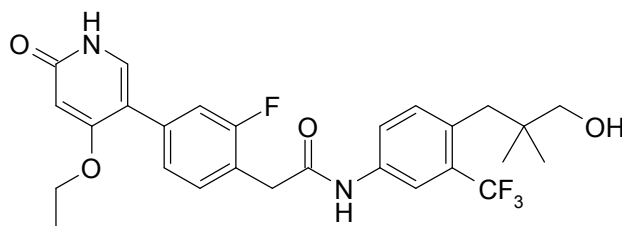


A una mezcla de N-(6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (40 mg, 0,067 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (0,701 mL, 9,10 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. A continuación el residuo de reacción se añadió a NaOH (2,5 mL, 3 mL) y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones alcalinas) para producir un sólido de color blanco de hidrocloruro de N-(6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (15,66 mg, 0,030 mmol, rendimiento 49,8%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 480,2 (M+H).

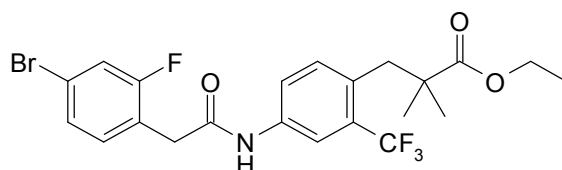
35

40

Ejemplo 3: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



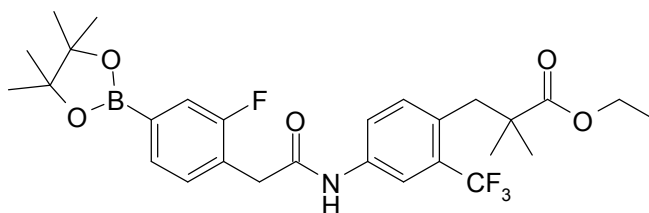
Etapas 1: 3-(4-(2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo



5

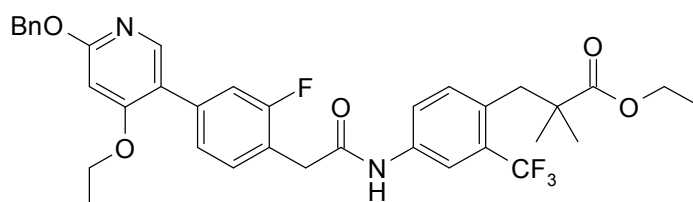
Se añadió 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (200 mg, 0,691 mmol) a una disolución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (161 mg, 0,691 mmol), HATU (315 mg, 0,830 mmol) y TEA (0,482 mL, 3,46 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h, y a continuación la disolución se distribuyó entre DCM y H₂O. El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM, R_f = 0,5) para producir un aceite de color amarillo claro de 3-(4-(2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (320 mg, 0,571 mmol, rendimiento 83,0%): RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,94 (d, *J* = 1,54 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,38 Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,38 Hz, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 1,20-1,25 (m, 3H), 1,15 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 504 (M+H).

15 Etapas 2: 3-(4-(2-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo



20 Se añadió PdCl₂(dppf) (23,21 mg, 0,032 mmol) a una disolución de 3-(4-(2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (320 mg, 0,635 mmol), KOAc (187 mg, 1,904 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (193 mg, 0,761 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 8 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y H₂O. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) para producir un aceite de color amarillo claro de 3-(4-(2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (300 mg, 0,490 mmol, rendimiento 77%): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,50 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 4,12-4,15 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,22 (d, *J* = 1,54 Hz, 3H), 1,15 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 552 (M+H).

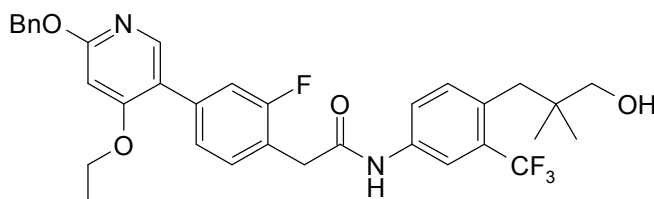
25 Etapas 3: 3-(4-(2-(4-(6-(Benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo



30

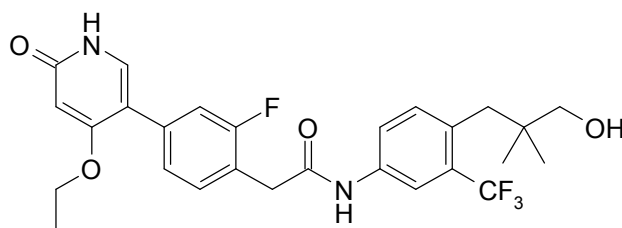
La mezcla de reacción de PdCl₂(dppf) (13,27 mg, 0,018 mmol), 4-(benciloxi)-2-etoxi-1-yodobenceno (0,131 mL, 0,399 mmol), 3-(4-(2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (0,121 mL, 0,363 mmol) y Cs₂CO₃ (355 mg, 1,088 mmol) en H₂O (1 mL) y 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a 100°C durante 2 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre DCM y H₂O. El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 5:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,6) se combinaron y concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 3-(4-(2-(4'-(benciloxi)-2'-etoxi-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (100 mg, 0,147 mmol, rendimiento 40,6%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,93-7,98 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,49, 1,87 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,10-4,17 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,23 (dd, J = 7,17, 0,88 Hz, 6H), 1,15 (s, 6H); ES-LCMS m/z 653 (M+H).

Etapas 4: 2-(4-(6-(Benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



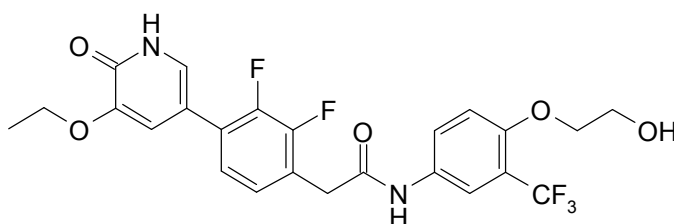
Se añadió LAH (17,45 mg, 0,460 mmol) a una disolución de 3-(4-(2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (100 mg, 0,153 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La reacción se extrajo a continuación con EA (50 mL), se lavó con agua y una disolución de NaOH y se secó sobre Na₂SO₄. Los extractos orgánicos combinados se purificaron mediante TLC preparativa (PE/EA = 2:1, R_f = 0,4) para producir un aceite de color amarillo claro de 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (20 mg, 0,032 mmol, rendimiento 20,9%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94-8,03 (m, 2H) 7,77 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 7,46 (t, J = 7,53 Hz, 3H) 7,36-7,43 (m, 3H) 7,27-7,35 (m, 3H) 6,52 (s, 1H) 5,38 (s, 2H) 3,83 (s, 2H) 2,81 (s, 2H) 2,03 (s, 4H) 1,40 (t, J = 6,78 Hz, 3H) 1,26 (t, J = 7,28 Hz, 3H) 0,82-0,90 (m, 6H); ES-LCMS m/z 611 (M+H).

Etapas 5: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

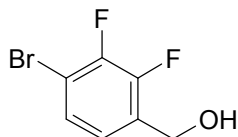


La mezcla de reacción de 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (20 mg, 0,033 mmol) y Pd/C (3,49 mg, 0,033 mmol) en MeOH (3 mL) se agitó a 20°C durante 20 min en una atmósfera de H₂. A continuación la disolución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (11,88 mg, 0,022 mmol, rendimiento 67,7%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,49, 1,87 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,24 (c, J = 6,84 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,35 (s ancho, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,41 (t, J = 6,95 Hz, 3H), 0,83 (s, 6H); ES-LCMS m/z 521 (M+H).

Ejemplo 4: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-difluorofenil)-N-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

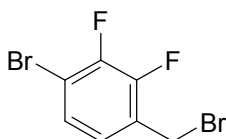


Etapa 1: (4-Bromo-2,3-difluorofenil)metanol



5 A una disolución de ácido 4-bromo-2,3-difluorobenzoico (650 mg, 2,74 mmol) en THF (5 mL) agitada en N₂ a 0°C se le añadió BH₃•DMS (1,371 mL, 13,71 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 67°C durante 2 h. A la disolución se le añadió MeOH (5 mL) a rt. A continuación la disolución se agitó a rt durante 30 min. La disolución se concentró a vacío para producir el producto bruto. El (4-bromo-2,3-difluorofenil)metanol resultante (600 mg, 1,749 mmol, rendimiento 63,8%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC (PE/EA = 2:1, R_f 0,6): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,28 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 1H).

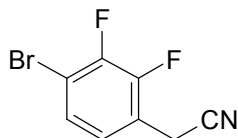
Etapa 2: 1-Bromo-4-(bromometil)-2,3-difluorobenceno



10 A una disolución de (4-bromo-2,3-difluorofenil)metanol (500 mg, 2,242 mmol) en DCM (10 mL) agitada en N₂ a 0°C se le añadió PBr₃ (0,634 mL, 6,73 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 2 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre DCM y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 10:1, R_f 0,6) para producir un aceite de color amarillo claro de 1-bromo-4-(bromometil)-2,3-difluorobenceno (330 mg, 1,154 mmol, rendimiento 51,5%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (ddd, J = 2,0, 6,0, 8,2 Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 4,46 (s, 2H).

15

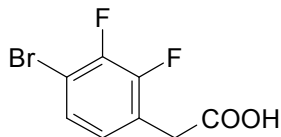
Etapa 3: 2-(4-Bromo-2,3-difluorofenil)acetonitrilo



20 A una disolución de 1-bromo-4-(bromometil)-2,3-difluorobenceno (330 mg, 1,154 mmol) en EtOH (10 mL) agitada en N₂ a 0°C se le añadió NaCN (73,5 mg, 1,500 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 12 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El 2-(4-bromo-2,3-difluorofenil)acetonitrilo resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0,6): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (ddd, J = 1,8, 6,1, 8,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H).

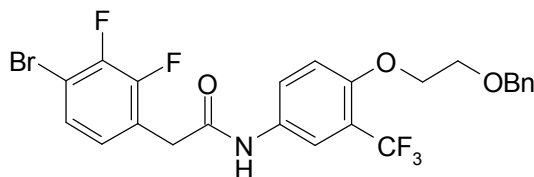
25

Etapa 4: Ácido 2-(4-bromo-2,3-difluorofenil)acético



30 El compuesto 2-(4-bromo-2,3-difluorofenil)acetonitrilo (200 mg, 0,690 mmol) se disolvió en H₂O (1 mL) y H₂SO₄ (1 mL) a 20°C en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 h. A continuación la disolución se distribuyó entre EA y H₂O. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El ácido 2-(4-bromo-2,3-difluorofenil)acético resultante (180 mg, 0,287 mmol, rendimiento 41,6%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC (PE/EA = 2:1, R_f 0,6): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,20 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 3,65 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 250,0 (M+H).

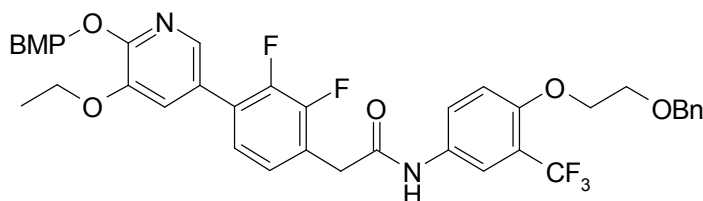
Etapa 5: *N*-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-bromo-2,3-difluorofenil)acetamida



5 A una disolución de 4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)anilina (20 mg, 0,064 mmol), ácido 2-(4-bromo-2,3-difluorofenil)acético (48,4 mg, 0,077 mmol) y DIEA (0,034 mL, 0,193 mmol) en DCM (3 mL) agitada en una atmósfera de N₂ a 20°C se le añadió HATU (29,3 mg, 0,077 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 h. A continuación la disolución se distribuyó entre DCM y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 5:1, R_f 0,3) para producir un sólido de color amarillo claro de *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-bromo-2,3-difluorofenil)acetamida (12 mg, 0,019 mmol, rendimiento 29,9%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69-7,59 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 6H), 7,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,86 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 546,0 (M+H).

10

Etapa 6: *N*-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2,3-difluorofenil)acetamida

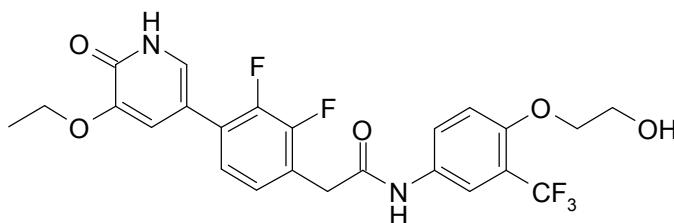


15 A una disolución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (8,49 mg, 0,022 mmol), *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-bromo-2,3-difluorofenil)acetamida (12 mg, 0,022 mmol) y Cs₂CO₃ (17,96 mg, 0,055 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y H₂O (2 mL) agitada en una atmósfera de N₂ a 20°C se le añadió PdCl₂(dppf) (0,807 mg, 1,102 μmol) en una carga. El recipiente de reacción se calentó en 110°C durante 3 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 2:1, R_f = 0,6) para producir un sólido de color pardo de *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2,3-difluorofenil)acetamida (10 mg, 0,012 mmol, rendimiento 52,7%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,66-7,50 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,29-7,07 (m, 8H), 6,95-6,80 (m, 3H), 5,39 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,09-3,96 (m, 2H), 3,84-3,66 (m, 7H), 1,38 (c, *J* = 6,4 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 723,1 (M+H).

20

25

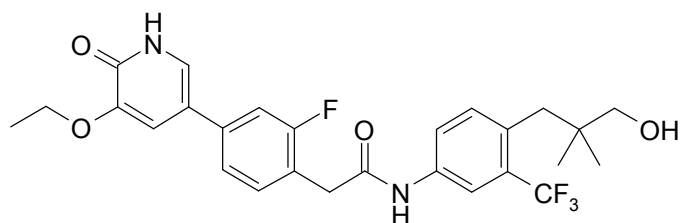
Etapa 7: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-difluorofenil)-*N*-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



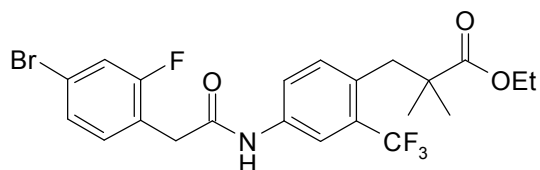
30 A una disolución de *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2,3-difluorofenil)acetamida (10 mg, 0,014 mmol) en MeOH (3 mL) agitada en N₂ a 20°C se le añadió Pd/C (0,147 mg, 1,384 μmol) en una carga. La disolución se agitó en una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 12 h. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío para producir el producto bruto. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-difluorofenil)-*N*-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (3,17 mg, 6,19 μmol, rendimiento 44,7%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,4): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,37-7,12 (m, 5H), 4,20-4,07 (m, 4H), 3,90 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,48 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 513,2 (M+H).

35

Ejemplo 5: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



Etapa 1: 3-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol



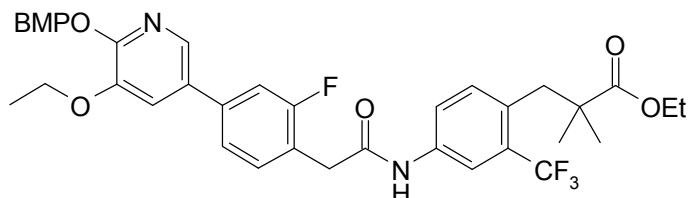
5

A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (6 g, 25,7 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (7,45 g, 25,7 mmol), HATU (12,73 g, 33,5 mmol) y Et₃N (10,74 mL, 77 mmol). A continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se lavó con salmuera y una disolución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un aceite de color amarillo de 3-(4-(2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (12 g, 19,99 mmol, rendimiento 78,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,14 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,15 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 504 (M).

10

Etapa 2: 3-(4-(2-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

15



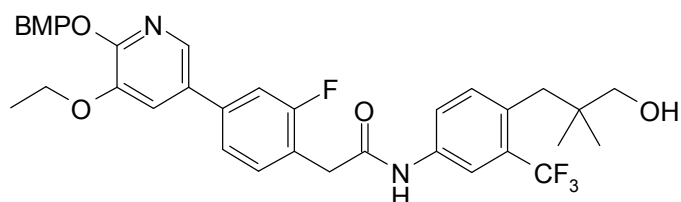
A una mezcla de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (4,58 g, 11,90 mmol) y 3-(4-(2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (6 g, 11,90 mmol) en H₂O (1 mL) y 1,4-dioxano (3 mL) se le añadieron Cs₂CO₃ (7,75 g, 23,79 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,435 g, 0,595 mmol) en N₂. A continuación la mezcla se agitó y se irradió en un horno de microondas a 120°C durante 30 min. La mezcla se concentró y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 5:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,45) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo de 3-(4-(2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (4,5 g, 4,63 mmol, rendimiento 38,9%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,98-7,93 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 6H), 7,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,18-4,10 (m, 4H), 3,83-3,75 (m, 5H), 3,09-3,05 (m, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 9H); ES-LCMS *m/z* 563 (M-120).

20

25

Etapa 3: 2-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

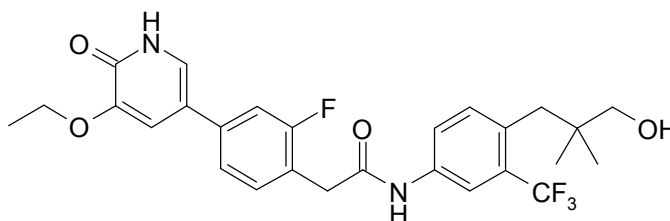
30



A una mezcla de 3-(4-(2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-

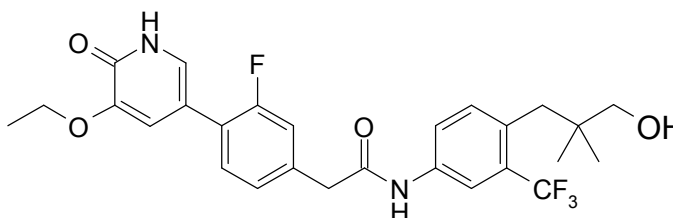
2,2-dimetilpropanoato de etilo (3,5 g, 5,13 mmol) en THF (200 mL) enfriada a 0°C se le añadió LAH (0,389 g, 10,25 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se sofocó con NaOH acuoso al 15% (10 mL). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 8:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,35) se combinaron y concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (3 g, 4,21 mmol, rendimiento 82,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,31 (m, 7H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,82-3,74 (m, 5H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (s, 6H); ES-LCMS m/z 635 (M-120).

10 Etapa 4: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

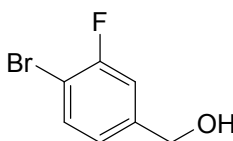


Una mezcla de N-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (3 g, 3,97 mmol) y HCl (4 M en 1,4-dioxano, 20 mL) se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) dos veces para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (1528,59 mg, 2,94 mmol, rendimiento 73,9%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,11 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,45 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (s, 6H); ES-LCMS m/z 521 (M+1).

Ejemplo 6: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

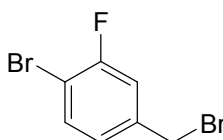


Etapa 1: (4-Bromo-3-fluorofenil)metanol



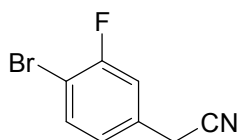
A una disolución de 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (10 g, 49,3 mmol) y NaBH₄ (3,73 g, 99 mmol) en THF (100 mL) se le añadió MeOH (100 mL) gota a gota a 20°C. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (200 mL) y se lavó con H₂O (60 mL) y salmuera (60 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un sólido de color blanco de (4-bromo-3-fluorofenil)metanol (9,8 g, 47,7 mmol, rendimiento 97,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H); ES-LCMS m/z 188,9 (M-17).

Etapa 2: 1-Bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenceno



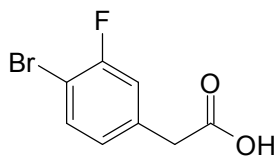
5 A una disolución de (4-bromo-3-fluorofenil)metanol (5 g, 24,39 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió PBr₃ (2,76 mL, 29,3 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 20°C. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se ajustó a pH = 8 con Na₂CO₃ acuoso. La capa orgánica se secó y se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 10/1) para producir un sólido de color blanco de 1-bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenceno (4,2 g, 14,89 mmol, rendimiento 61,1%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 186,9 (M-79).

Etapa 3: 2-(4-Bromo-3-fluorofenil)acetonitrilo



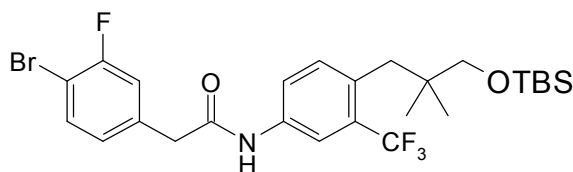
10 A una disolución de 1-bromo-4-(bromometil)-2-fluorobenceno (1 g, 3,73 mmol) en EtOH (30 mL) se le añadió KCN (0,243 g, 3,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C. Después de 3 h, el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EA (80 mL) se lavó con H₂O (30 mL) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 10/1) para producir un sólido de color blanco de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acetonitrilo (0,78 g, 2,96 mmol, rendimiento 79,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 214,0 (M+H).

Etapa 4: Ácido 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acético



20 Una disolución de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acetonitrilo (0,78 g, 3,64 mmol) en H₂SO₄ (5 mL) y H₂O (5 mL) se agitó a 100°C durante 16 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se disolvió en H₂O (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un sólido de color blanco de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acético acid (0,7 g, 2,046 mmol, rendimiento 56,1%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,8, 1,9 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H).

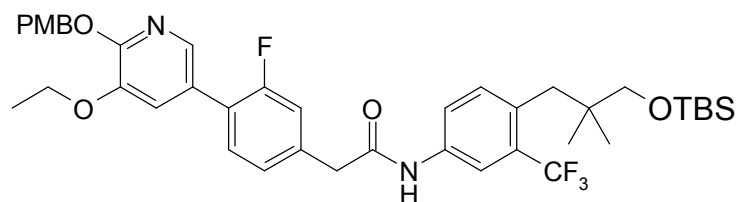
25 Etapa 5: 2-(4-Bromo-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



30 Una disolución de ácido 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acético (50 mg, 0,215 mmol), 4-(3-((*tert*-butilo dimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)anilina (78 mg, 0,215 mmol), DIEA (83 mg, 0,644 mmol), HOBt (49,3 mg, 0,322 mmol) e hidrócloruro de EDC (61,7 mg, 0,322 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a 20°C durante 16 h. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 3/1) para producir 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (80 mg, 0,132 mmol, rendimiento 61,4%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 9,7, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,07 (s, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,76-0,69 (m, 6H), 0,05-0,02 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 576,0 (M+H).

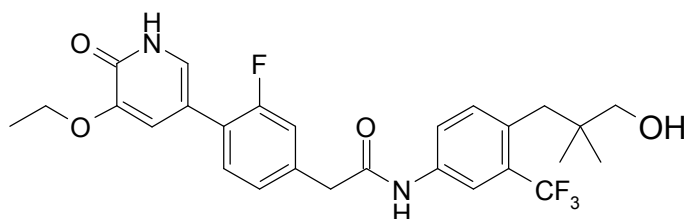
35

Etapa 6: *N*-(4-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-fluorofenil)acetamida



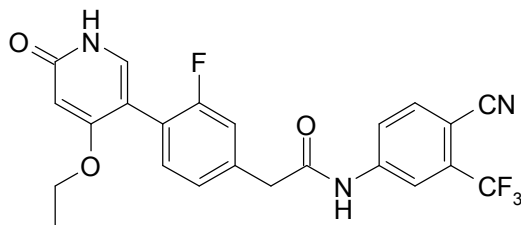
Una disolución de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (80 mg, 0,139 mmol), 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (53,5 mg, 0,139 mmol), Cs₂CO₃ (90 mg, 0,278 mmol), PdCl₂(dppf) (10,15 mg, 0,014 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL) y H₂O (3 mL) se agitó a 110°C durante 15 min. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EA (60 mL) y se lavó con H₂O (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 2/1) para producir *N*-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-fluorofenil)acetamida (100 mg, 0,111 mmol, rendimiento 80,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 5H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,04-3,99 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,73 (s, 6H), 0,00 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 755,2 (M+H).

Etapa 7: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

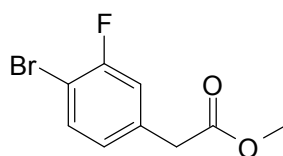


Una disolución de *N*-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-3-fluorofenil)acetamida (100 mg, 0,132 mmol) en HCl (MeOH, 5 mL, 20,00 mmol) se agitó a 20°C. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (37,98 mg, 0,073 mmol, rendimiento 55,1%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) 7,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,29 (s ancho, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,46 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,82 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 521,2 (M+H).

Ejemplo 7: *N*-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)acetamida



Etapa 1: 2-(4-Bromo-3-fluorofenil)acetato

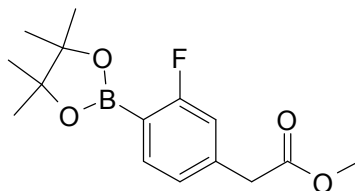


A una disolución de ácido 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acético (500 mg, 2,146 mmol) en MeOH (10 mL, 247 mmol) se le

añadió dicloruro sulfuroso (0,232 mL, 3,22 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C. Después de 3 h, el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un aceite de color amarillo de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acetato de metilo (500 mg, 1,774 mmol, rendimiento 83,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,75-3,61 (m, 5H); ES-LCMS *m/z* 248,9 (M+H).

5

Etapa 2: 2-(3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo

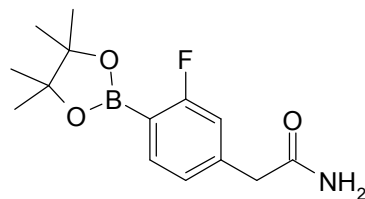


Una disolución de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acetato de metilo (0,5 g, 2,024 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,617 g, 2,429 mmol), PdCl₂(dppf) (0,148 g, 0,202 mmol) y KOAc (0,397 g, 4,05 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 80°C durante 16 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EA (60 mL) y se filtró. El producto filtrado se lavó H₂O (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 5/1) para producir un aceite de color amarillo de 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (440 mg, 1,294 mmol, rendimiento 63,9%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 5H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 295,1 (M+H).

10

15

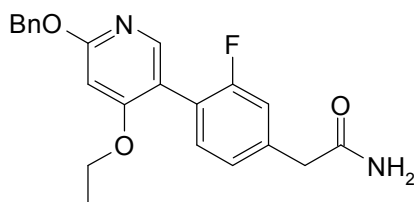
Etapa 3: 2-(3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida



Una disolución de 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (0,1 g, 0,340 mmol) en amoníaco (MeOH, 10 mL, 160 mmol) se agitó a 20°C durante 16 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío para producir 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (100 mg, 0,286 mmol, rendimiento 84,0%): RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,14-6,98 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,26 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 280,1 (M+H).

20

Etapa 4: 2-(4-(6-(Benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil)acetamida

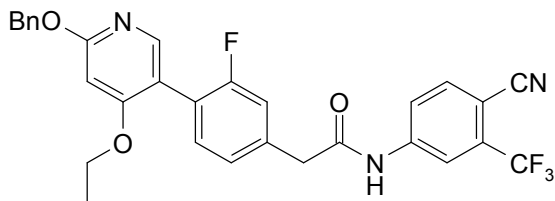


Una disolución de 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (100 mg, 0,358 mmol), 2-(benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina (127 mg, 0,358 mmol), PdCl₂(dppf) (26,2 mg, 0,036 mmol) y Cs₂CO₃ (233 mg, 0,717 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y H₂O (2 mL) se agitó a 110°C durante 15 min. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EA (40 mL) y se lavó con H₂O (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 1/1) para producir 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil)acetamida (20 mg, 0,358 mmol, rendimiento 14,8%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,56-7,43 (m, 2H), 7,43-7,22 (m, 4H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,32 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 381,1 (M+H).

30

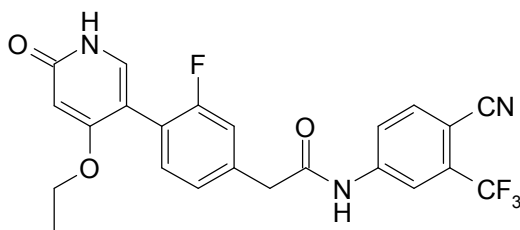
35

Etapa 5: 2-(4-(6-(Benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



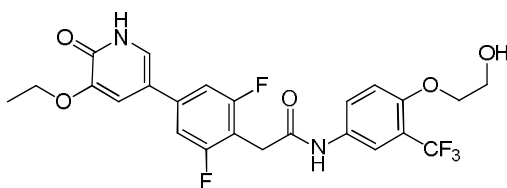
5 Una disolución de 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil)acetamida (20 mg, 0,053 mmol), 4-bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (13,14 mg, 0,053 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,81 mg, 5,26 μmol), Xantphos (3,04 mg, 5,26 μmol) y Cs₂CO₃ (34,3 mg, 0,105 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 120°C durante 1 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EA (20 mL) y se lavó con H₂O (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 2/1) para producir 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (12 mg, 0,015 mmol, rendimiento 28,5%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59-7,48 (m, 1H), 7,43-7,28 (m, 5H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 550,1 (M+H).

Etapa 6: *N*-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)acetamida



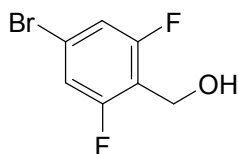
15 Una disolución de 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-acetamida (12 mg, 0,022 mmol) y Pd/C (2,324 mg, 0,022 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 20°C en una atmósfera de H₂ durante 16 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se filtró. El producto filtrado se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para producir un sólido de color blanco de *N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)acetamida (3,63 mg, 7,90 μmol, rendimiento 36,2%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 460,1 (M+H).

Ejemplo 8: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,6-difluorofenil)-*N*-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



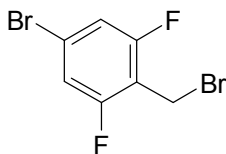
25

Etapa 1: (4-Bromo-2,6-difluorofenil)metanol



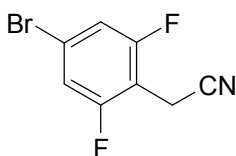
30 A una disolución de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (5 g, 21,10 mmol) en THF (100 mL) se le añadió BH₃•DMS (20,03 mL, 211 mmol) gota a gota a rt. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 16 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se sofocó mediante MeOH. El disolvente se eliminó a vacío para producir un sólido de color blanco de (4-bromo-2,6-difluorofenil)metanol (4,5 g, 20,02 mmol, rendimiento 95,2%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: ES-LCMS *m/z* 222,1 (M+1).

Etapa 2: 5-Bromo-2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno



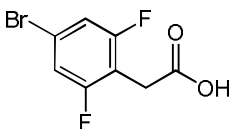
5 A una disolución de (4-bromo-2,6-difluorofenil)metanol (2 g, 8,97 mmol) en DCM (80 mL) se le añadió tribromofosfina (2,91 g, 10,76 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a rt. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso (40 mL) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 5/1) para producir un aceite incoloro de 5-bromo-2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (1,6 g, 5,48 mmol, rendimiento 61,2%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,12 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H).

Etapa 3: 2-(4-Bromo-2,6-difluorofenil)acetonitrilo



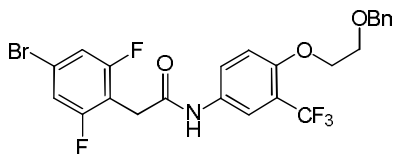
10 A una disolución de 5-bromo-2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (1,6 g, 5,60 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió KCN (0,401 g, 6,16 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se disolvió en H₂O (50 mL) y se extrajo con EA (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 3/1) para producir un sólido de color blanco de 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetonitrilo (1,1 g, 2,57 mmol, rendimiento 45,9%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39-7,36 (m, 2H), 3,89 (s, 2H).

Etapa 4: Ácido 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acético



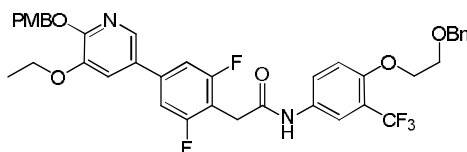
20 Una disolución de 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetonitrilo (0,5 g, 2,155 mmol) en H₂SO₄ (3 mL, 56,3 mmol) y H₂O (3 mL, 167 mmol) se agitó a 60°C durante 16 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se disolvió en H₂O (20 mL) y se extrajo con EA (2 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 3/1 a 1/1) para producir 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acético acid (0,3 g, 0,718 mmol, rendimiento 33,3%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,13-7,05 (m, 2H), 3,71 (s, 2H).

25 Etapa 5: N-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetamida



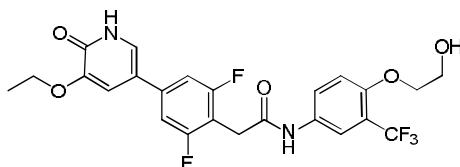
30 A una disolución de ácido 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acético (0,3 g, 1,195 mmol) en dicloruro sulfuroso (5 mL, 1,195 mmol) se le añadió DMF (9,25 µL, 0,120 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C. Después de 2 h, el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida y el disolvente se eliminó a vacío para producir cloruro de 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetilo (0,35 g, 0,832 mmol, rendimiento 69,6%). A una disolución de 4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)anilina (0,347 g, 1,113 mmol) y Et₃N (0,225 g, 2,227 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió cloruro de 2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetilo (0,3 g, 1,113 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 3/1) para producir N-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetamida (110 mg, 0,196 mmol, rendimiento 17,6%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 7H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,23 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H); ES-LCMS m/z 546,0 (M+H).

Etapa 6: *N*-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2,6-difluorofenil)acetamida



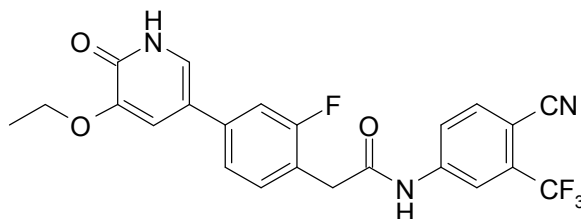
5 Una disolución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (78 mg, 0,202 mmol), *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-bromo-2,6-difluorofenil)acetamida (110 mg, 0,202 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (16,50 mg, 0,020 mmol) y Cs₂CO₃ (132 mg, 0,404 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y H₂O (2 mL) se agitó a 110°C durante 15 min. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 mL) y se lavó con H₂O (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para producir *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2,6-difluorofenil)acetamida (70 mg, 0,071 mmol, rendimiento 35,1%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,37-7,13 (m, 8H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,39-5,34 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,27-4,20 (m, 2H), 4,18-4,10 (m, 2H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,19 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 723,2 (M+H).

Etapa 7: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,6-difluorofenil)-*N*-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

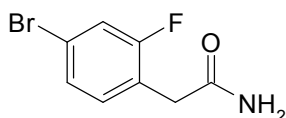


20 Una disolución de *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2,6-difluorofenil)acetamida (70 mg, 0,097 mmol) y Pd/C (10,31 mg, 0,097 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó en una atmósfera de H₂ durante 16 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se filtró. El producto filtrado se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,6-difluorofenil)-*N*-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (7 mg, 0,014 mmol, rendimiento 14,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 3,0, 5,4 Hz, 3H), 7,16 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,07-4,20 (m, 4H), 3,87 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,06 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 513,1 (M+H).

Ejemplo 9: *N*-(4-Ciano-3-(trifluoro-metil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



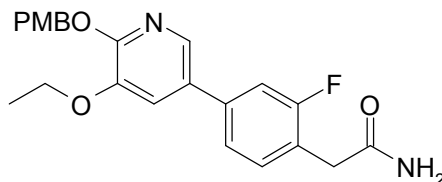
30 Etapa 1: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)acetamida



35 A una disolución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético acid (0,1 g, 0,429 mmol) en dicloruro sulfuroso (5 mL, 0,429 mmol) se le añadió DMF (3,32 µL, 0,043 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C. Después de 2 h, el análisis mediante TLC (PE/EA = 1/1) mostró que había desaparecido la sustancia de partida. El disolvente se eliminó a vacío para producir cloruro de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetilo (110 mg, 0,416 mmol, rendimiento 97%). Una disolución de cloruro de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetilo (110 mg, 0,437 mmol) en THF (5 mL) se añadió a hidróxido de amonio (10 mL, 257 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C. Después de que el análisis de LCMS mostró que

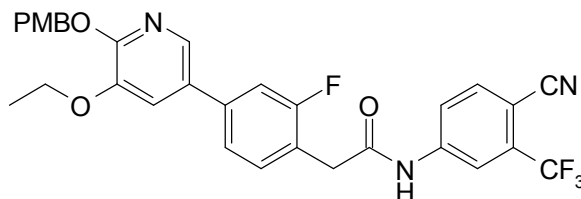
había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EA (50 mL) y se lavó con H₂O (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para producir un sólido de color blanco de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (100 mg, 0,280 mmol, rendimiento 63,9%), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,32-7,30 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 232,0 (M+H).

Etapa 2: 2-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



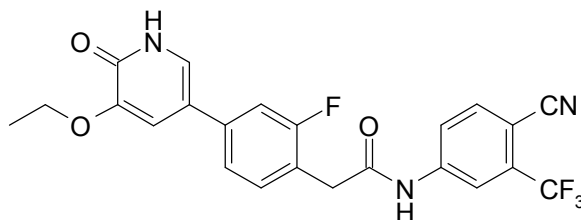
Una disolución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (133 mg, 0,345 mmol), 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (80 mg, 0,345 mmol), Cs₂CO₃ (225 mg, 0,690 mmol) y PdCl₂(dppf) (25,2 mg, 0,034 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL) y H₂O (3 mL) se agitó a 110°C durante 15 min. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se disolvió en H₂O (20 mL) y se extrajo con EA (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 3/1) para producir un sólido de color amarillo de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (90 mg, 0,219 mmol, rendimiento 63,6%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 6H), 6,91-6,89 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 291,1 (M-120).

Etapa 3: *N*-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



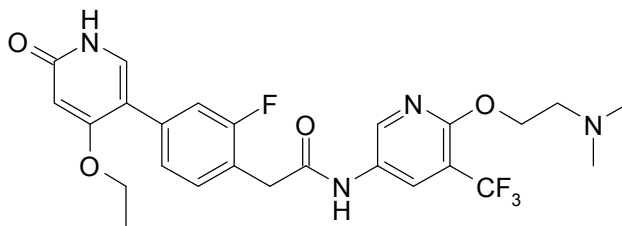
Una disolución de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (10 mg, 0,024 mmol), 4-bromo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (6,09 mg, 0,024 mmol), Pd₂(dba)₃ (2,231 mg, 2,436 μmol), Xantphos (1,410 mg, 2,436 μmol) y Cs₂CO₃ (15,88 mg, 0,049 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 120°C durante 1 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EA (20 mL) y se lavó con H₂O (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 1/1) para producir un sólido de color blanco de *N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (15 mg, 0,013 mmol, rendimiento 51,4%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 6H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 460,1 (M-120).

Etapa 4: *N*-(4-Ciano-3-(trifluoro-metil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

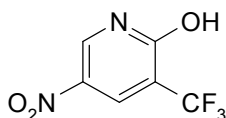


Una disolución de *N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (15 mg, 0,026 mmol) en HCl (MeOH (solvato), 5 mL, 0,026 mmol) se agitó a 20°C. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir un sólido de color blanco de *N*-(4-ciano-3-(trifluoro-metil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (3 mg, 6,39 μmol, rendimiento 24,7%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 460,1 (M+H).

Ejemplo 10: Dihidrocloruro de *N*-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



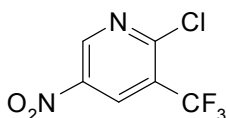
Etapas 1: 5-Nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol



5

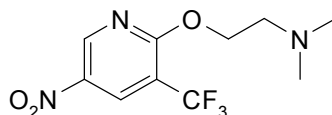
A una disolución enfriada con hielo de 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (5 g, 30,7 mmol) en H_2SO_4 (30 mL, 563 mmol) se le añadió ácido nítrico (1,507 mL, 33,7 mmol) gota a gota. Después de 30 min, el baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se templó a 60°C durante 5 h, se enfrió, y se añadió a 150 g de hielo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se enjuagó con H_2O adicional y se secó al aire para proporcionar el primer lote de producto. Se obtuvo otra cosecha de producto después de evaporar las aguas madre a menos de 100 mL, enfriando sobre un baño de hielo, y añadiendo NaOH para el ajuste a pH 8. La mezcla se extrajo con EA (100 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para producir el producto, que se combinó con el primer lote para producir un sólido de color amarillo de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (5 g, 24,03 mmol, rendimiento 78,0%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H).

15 Etapas 2: 2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina



A una disolución de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (1 g, 4,81 mmol) en SOCl_2 (10 mL, 137 mmol) se le añadió DMF (0,372 mL, 4,81 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 h. Después del análisis mediante TLC mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 mL) y se lavó con NaHCO_3 acuoso (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 20/1) para producir un sólido de color amarillo de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (0,8 g, 3,53 mmol, rendimiento 73,5%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,42 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

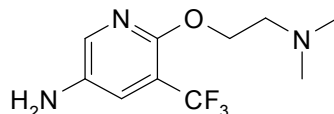
25 Etapas 3: *N,N*-Dimetil-2-((5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etanamina



A una disolución de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (0,5 g, 2,207 mmol) y 2-(dimetilamino)etanol (0,393 g, 4,41 mmol) en THF (10 mL) se le añadió NaH (0,177 g, 4,41 mmol) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a rt. Después de 5 h, el análisis mediante TLC mostró que había desaparecido la sustancia de partida. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 mL) y se lavó con H_2O (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/ MeOH = 20/1) para producir un sólido de color blanco de *N,N*-dimetil-2-((5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etanamina (0,5 g, 1,717 mmol, rendimiento 78,0%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,73 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,37 (s, 6H); ES-LCMS m/z 280,0 (M+H).

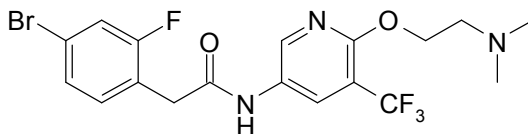
30

Etapa 4: 6-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina



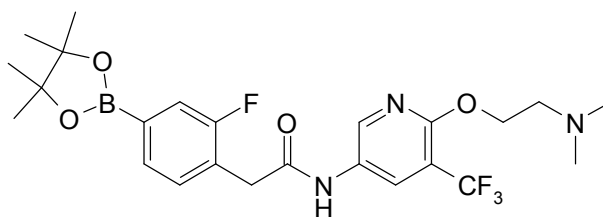
Una disolución de *N,N*-dimetil-2-((5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etanamina (500 mg, 1,791 mmol) y Pd/C (191 mg, 1,791 mmol) en MeOH (30 mL) se agitó a 20°C en H₂. Después de el análisis mediante TLC (DCM/MeOH = 20/1) mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se filtró. El producto filtrado se concentró para producir un aceite de 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (360 mg, 1,444 mmol, rendimiento 81,1%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 250,1 (M+H).

Etapa 5: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-*N*-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluoro metil)piridin-3-il)acetamida



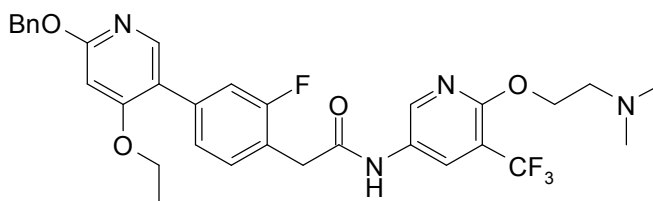
A una disolución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (100 mg, 0,429 mmol), 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (107 mg, 0,429 mmol) y HATU (245 mg, 0,644 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió DIEA (0,225 mL, 1,287 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 16 h. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para producir un aceite de color pardo de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (130 mg, 0,273 mmol, rendimiento 63,7%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 4H), 4,62 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,08 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 464,0 (M+H).

Etapa 6: *N*-(6-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida



Una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (0,1 g, 0,215 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,066 g, 0,258 mmol), PdCl₂(dppf) (0,016 g, 0,022 mmol) y KOAc (0,042 g, 0,431 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 80°C durante 16 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para producir *N*-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (42 mg, 0,076 mmol, rendimiento 35,4%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 4,75-4,68 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,82 (s, 6H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 512,2 (M+H).

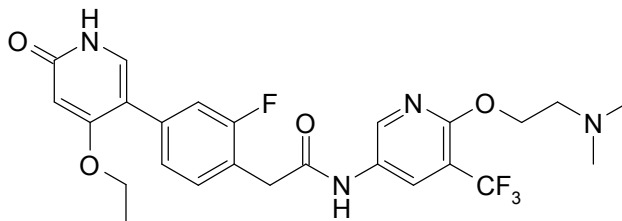
Etapa 7: 2-(4-(6-(Benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida



Una disolución de *N*-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (30 mg, 0,059 mmol), 2-(benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina (20,84 mg, 0,059 mmol), PdCl₂(dppf) (42,9 mg, 0,059 mmol) y Cs₂CO₃ (19,12 mg, 0,059 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H₂O (1 mL) se agitó a

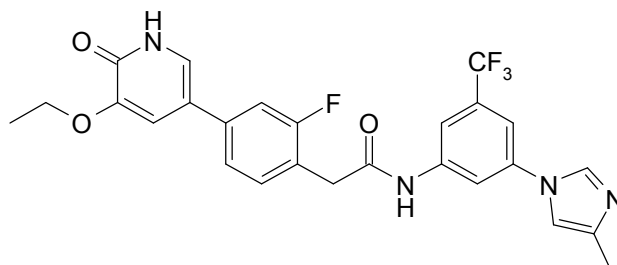
110°C durante 15 min. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EA (30 mL) y se lavó con H₂O (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) para producir 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (5 mg, 6,97 µmol, rendimiento 11,9%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,48-7,30 (m, 8H), 6,51 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,64 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,53 (s, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 613,1 (M+H).

5
10 Etapa 8: Dicloruro de *N*-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



15 Una disolución de 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (5 mg, 8,16 µmol) y Pd/C (0,869 mg, 8,16 µmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 20°C en H₂ (0,016 mg, 8,16 µmol) durante 16 h. Después de que el análisis mediante LCMS mostró que se había consumido la sustancia de partida, la mezcla se filtró. El producto filtrado se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para producir un aceite incoloro de dihidrocloruro de *N*-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (1 mg, 1,680 µmol, rendimiento 20,6%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,21 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,23-4,18 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,69-3,67 (m, 20
2H), 3,33 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 523,2 (M+H).

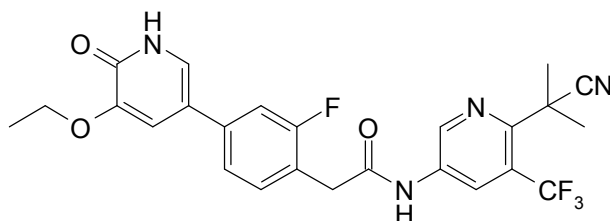
Ejemplo 11: Hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida



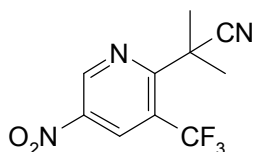
25 Una suspensión de 3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (6,63 mg, 0,027 mmol) en DMF (5 mL) se añadió a una disolución de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (8 mg, 0,027 mmol) en DMF (5 mL). Se añadieron HOBT (6,31 mg, 0,041 mmol), EDC (7,90 mg, 0,041 mmol) y Et₃N (0,011 mL, 0,082 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 12 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanquecino de hidrocloreto de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (1,60 mg, 2,90 µmol, rendimiento 10,6%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,3): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,41 (d, *J* = 1,54 Hz, 1H), 8,37-8,45 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73-7,88 (m, 2H), 7,18-7,52 (m, 5H), 4,14 (c, *J* = 7,06 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,43 (s, 30
3H), 1,46 (t, *J* = 6,95 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 515,1 (M+H).

35

Ejemplo 12: Hidrocloruro de *N*-(6-(2-cianopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

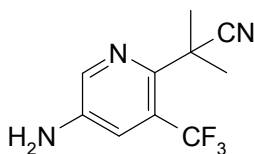


Etapa 1: 2-Metil-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanonitrilo



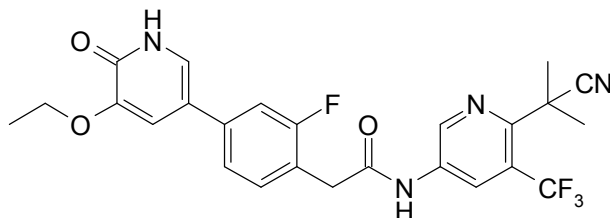
5 Se añadió K_2CO_3 (359 mg, 2,60 mmol) a una disolución de 2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetanitrilo (200 mg, 0,865 mmol) en MeCN (10 mL). Se añadió Mel (3071 mg, 21,63 mmol) y la mezcla estuvo a 40°C durante 10 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 5:1, R_f = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de 2-metil-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanonitrilo (129 mg, 0,498 mmol, rendimiento 57,5%): RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,65 – 9,07 (m, 1H), 1,92 (s, 6H); ES-LCMS m/z 260,1 (M+H).

Etapa 2: 2-(5-Amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo



15 Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (449 mg, 1,991 mmol) a una disolución de 2-metil-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanonitrilo (129 mg, 0,498 mmol) en EA (15 mL). La mezcla estuvo a 60°C durante 4 h. A continuación la disolución se ajustó a pH = 8-9 con NaOH 2 N. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/ H_2O como eluyentes, condiciones alcalinas) para producir un sólido de color blanco de 2-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (46,48 mg, 0,203 mmol, rendimiento 40,7%). TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,3): RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,04-8,17 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 2,43 Hz, 1 H), 5,97 (s, 2 H), 1,70 (s, 6 H); ES-LCMS m/z 230,1 (M+H).

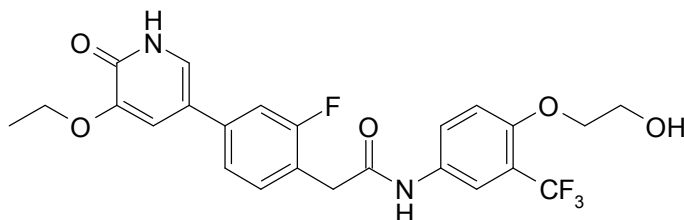
Etapa 3: Hidrocloruro de *N*-(6-(2-cianopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



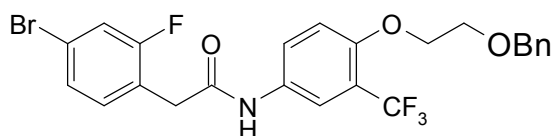
25 Una suspensión de 2-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (13,91 mg, 0,061 mmol) en DMF (5 mL) se añadió a una disolución de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (52 mg, 0,061 mmol) en DMF (5 mL). Se añadieron HOBt (13,94 mg, 0,091 mmol), EDC (17,45 mg, 0,091 mmol) y Et_3N (0,025 mL, 0,182 mmol) y la mezcla estuvo a 50°C durante 12 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/ H_2O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanquecino de hidrocloruro de *N*-(6-(2-cianopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (8,62 mg, 0,016

mmol, rendimiento 26,4%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,3): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26-7,47 (m, 5H), 4,14 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,81-3,90 (m, 2H), 1,77-1,91 (m, 6H), 1,47 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 503,1 (M+H).

5 Ejemplo 13: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



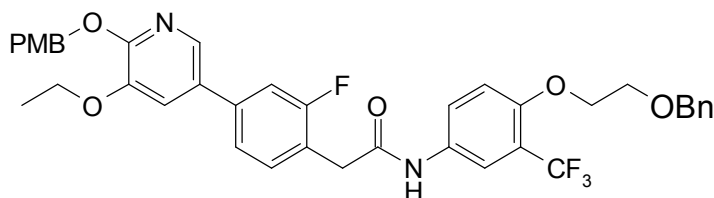
Etapa 1: *N*-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida



10 Una suspensión de 4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)anilina (668 mg, 2,146 mmol) en DCM (35 mL) se añadió a una disolución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (500 mg, 2,146 mmol) en DCM (35 mL). Se añadieron HOBt (493 mg, 3,22 mmol), EDC (617 mg, 3,22 mmol) y Et_3N (0,897 mL, 6,44 mmol) y la mezcla estuvo a 26°C durante 3 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 10/1). Todas las fracciones que se encontró

15 que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5/1, R_f 0,6) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (1 g, 1,900 mmol, rendimiento 89,0%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 10H), 4,83 (s, 1H), 4,23-4,21 (m, 2H), 3,84-3,83 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 2H); ES-LCMS m/z 525,9 (M+H).

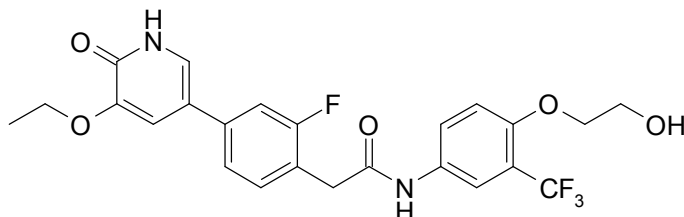
20 Etapa 2: *N*-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



25 Una suspensión de *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (800 mg, 1,520 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (1 mL) se añadió a una disolución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (586 mg, 1,520 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H_2O (1 mL). Se añadieron $PdCl_2(dppf)$ (111 mg, 0,152 mmol) y Cs_2CO_3 (990 mg, 3,04 mmol) y la mezcla estuvo a 110°C durante 30 min bajo microondas. La mezcla se enfrió a rt. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 1/1, R_f = 0,5) para producir

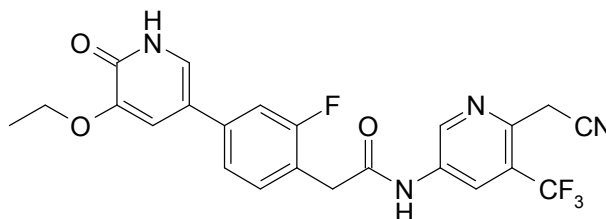
30 un sólido de color amarillo claro de *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (230 mg, 0,326 mmol, rendimiento 21,5%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95-7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90-7,89 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 6H), 7,37-7,25 (m, 6H), 6,92-6,90 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,25-4,24 (m, 2H), 4,23-4,11 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,79-3,77 (m, 2H), 1,45-1,41 (t, J = 4,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 705,1 (M+H).

Etapa 3: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

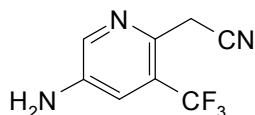


Una suspensión de N-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (50 mg, 0,071 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió a una disolución de Pd/C (15,10 mg, 0,142 mmol) en MeOH (10 mL). La mezcla se hidrogenó en una atmósfera de H₂ a 26°C durante 2 h. A continuación la disolución se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones alcalinas) para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (26,17 mg, 0,053 mmol, rendimiento 74,6%). TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0,4): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84-7,83 (m, 1H), 7,72-7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,23-7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17-7,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,14-4,11 (m, 4H), 3,88-3,86 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,47-1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 495,0 (M+H).

Ejemplo 14: Hidrocloruro de N-(6-(Cianometil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

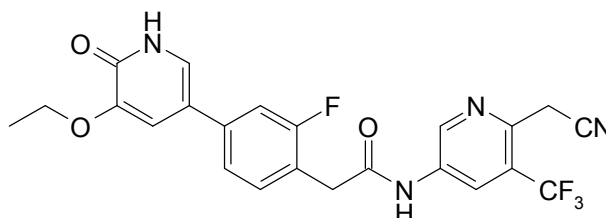


Etapa 1: 2-(5-Amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetonitrilo



Una suspensión de dihidrato de cloruro de estaño(II) (58,6 mg, 0,260 mmol) en EA (60 mL) se añadió a una disolución de 2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetonitrilo (30 mg, 0,130 mmol) en EA (60 mL). La mezcla estuvo a 50°C durante 3 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El 2-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetonitrilo resultante (16 mg, 0,080 mmol, rendimiento 61,3%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,5): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,19-8,27 (m, 1H), 7,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H); ES-LCMS m/z 202,0 (M+H).

Etapa 2: Hidrocloruro de N-(6-(cianometil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

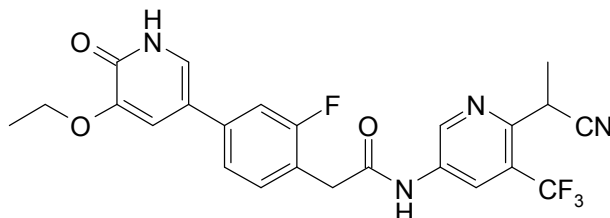


Una suspensión de 2-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetonitrilo (16,00 mg, 0,080 mmol) en DMF (5 mL) se añadió a una disolución de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (46,33 mg, 0,080 mmol) en DMF (5 mL). HOBt (18,27 mg, 0,119 mmol), EDC (22,87 mg, 0,119 mmol) y Et₃N (0,033 mL, 0,239 mmol) y la mezcla estuvo a 50°C durante 12 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes,

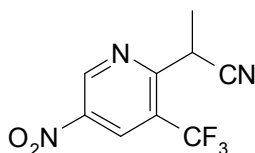
condiciones ácidas) para producir un sólido de color amarillo de hidrocloreto de *N*-(6-(cianometil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (0,96 mg, 1,879 μ mol, rendimiento 2,4%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,3): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,87-8,96 (m, 1 H), 8,56 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,19-7,50 (m, 5 H), 4,08-4,18 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,58 (s, 2 H), 1,29-1,35 (m, 3 H); ES-LCMS m/z 475,0 (M+H).

5

Ejemplo 15: Hidrocloreto de *N*-(6-(1-cianoetil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



Etapa 1: 2-(5-Nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanonitrilo

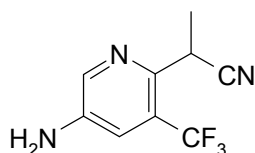


10

Se añadió K_2CO_3 (359 mg, 2,60 mmol) a una disolución de 2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetonitrilo (200 mg, 0,865 mmol) en MeCN (10 mL). Se añadió MeI (3071 mg, 21,63 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C durante 10 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 5:1, R_f = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanonitrilo (73,6 mg, 0,300 mmol, rendimiento 34,7%): RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,47 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,78 (d, J = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 246,0 (M+H).

15

Etapa 2: 2-(5-Amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanonitrilo

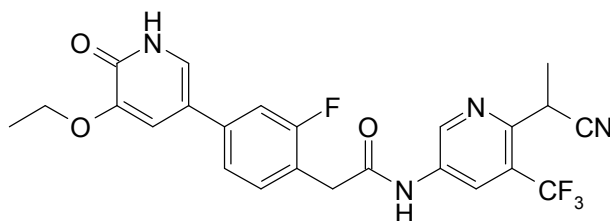


20

Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (135 mg, 0,600 mmol) a una disolución de 2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanonitrilo (73,6 mg, 0,300 mmol) en EA (15 mL). La mezcla estuvo a 50°C durante 3 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El 2-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanonitrilo resultante (55 mg, 0,256 mmol, rendimiento 85,0%) se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,5): RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,25 (s, 1H), 7,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,15-4,28 (m, 1H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 216,0 (M+H).

25

Etapa 3: Hidrocloreto de *N*-(6-(1-cianoetil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

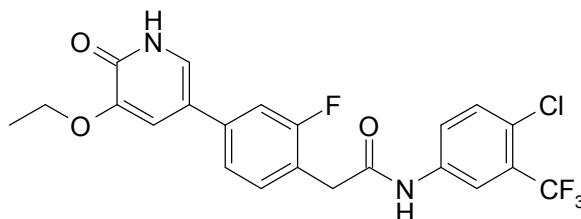


30

Una suspensión de 2-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanonitrilo (55,6 mg, 0,258 mmol) en DMF (10 mL) se añadió a una disolución de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (125,4 mg, 0,258

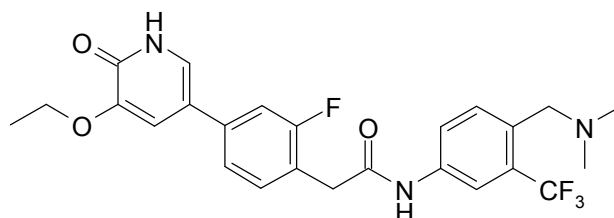
mmol) en DMF (10 mL). Se añadieron HATU (147 mg, 0,387 mmol) y DIEA (0,135 mL, 0,775 mmol) y la mezcla estuvo a 50°C durante 12 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanquecino de hidrocloreto de *N*-(6-(1-cianoetil)-5-(trifluoro metil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (10,59 mg, 0,020 mmol, rendimiento 7,8%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,3): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,96 (s, 1H), 8,49-8,65 (m, 1H), 7,17-7,53 (m, 5H), 4,46 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,07-4,20 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,67 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,37-1,53 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 489,1 (M+H).

10 Ejemplo 16: *N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

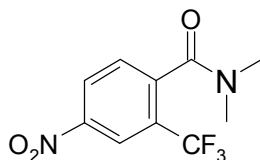


Una suspensión de 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina (20,14 mg, 0,103 mmol) en DMF (8 mL) se añadió a una disolución de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (30 mg, 0,103 mmol) en DMF (8 mL). Se añadieron HOBt (23,66 mg, 0,154 mmol), EDC (29,6 mg, 0,154 mmol) y Et₃N (0,043 mL, 0,309 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 8 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanco de *N*-(4-cloro-3-(trifluoro metil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (11,39 mg, 0,024 mmol, rendimiento 23,6%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,6): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,10 (s, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,82 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,82 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,26-7,37 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 1,98 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,06 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,46 (t, *J* = 6,95 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 469,1 (M+H).

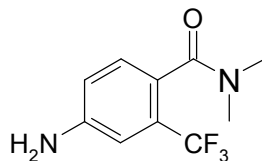
Ejemplo 17: Hidrocloreto de *N*-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



Etapa 1: *N,N*-Dimetil-4-nitro-2-(trifluorometil)benzamida

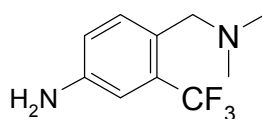


A una disolución de ácido 4-nitro-2-(trifluorometil)benzoico (10 g, 42,5 mmol), dimetilamina (hidrocloreto, 4,51 g, 55,3 mmol) y Et₃N (17,78 mL, 128 mmol) en DCM (150 mL) agitada en nitrógeno a 20°C se le añadió HATU (19,41 g, 51,0 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 h. A continuación la disolución se distribuyó entre DCM y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La *N,N*-dimetil-4-nitro-2-(trifluorometil)benzamida resultante (10 g, 25,2 mmol, rendimiento 59,2%) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0,6): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,79 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 263,0 (M+H).

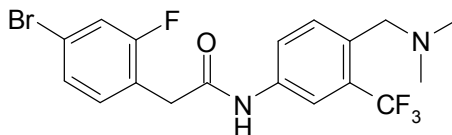
Etapa 2: 4-Amino-*N,N*-dimetil-2-(trifluorometil)benzamida

5 A una disolución de *N,N*-dimetil-4-nitro-2-(trifluorometil)benzamida (10 g, 25,2 mmol) en MeOH (100 mL) agitada en N_2 a 20°C se le añadió Pd/C (1 g, 9,40 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 a 20°C durante 12 h. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío para producir el producto deseado 4-amino-*N,N*-dimetil-2-(trifluorometil)benzamida (8,3 g, 23,59 mmol, rendimiento 94,0%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4): RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,95 (s ancho, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,80 (s, 3H); ES-LCMS m/z 233,0 (M+H).

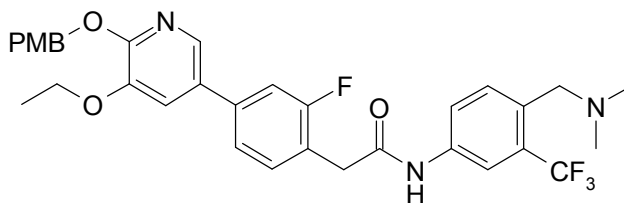
Etapa 3: 4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)anilina



10
15 A una disolución de 4-amino-*N,N*-dimetil-2-(trifluorometil)benzamida (8,3 g, 23,59 mmol) en THF (100 mL) agitada en una atmósfera de N_2 a 20°C se le añadió $BH_3 \cdot DMS$ (11,20 mL, 118 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. A la disolución se le añadió MeOH, después se concentró a vacío para producir el producto bruto. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 30:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4) se combinaron y concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)anilina (4 g, 18,33 mmol, rendimiento 78,0%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, 8,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,96 (s, 6H); ES-LCMS m/z 219,2 (M+H).

Etapa 4: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-*N*-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

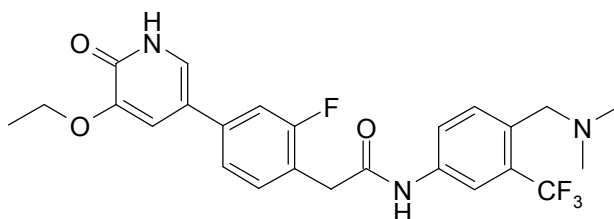
20
25
30 A una disolución de dihidrocloruro de 4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)anilina (4 g, 13,74 mmol), ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (3,20 g, 13,74 mmol) y Et_3N (9,57 mL, 68,7 mmol) en DCM (100 mL) agitada en una atmósfera de N_2 a 20°C se le añadieron EDC (2,63 g, 13,74 mmol) y HOBt (2,104 g, 13,74 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 2 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 3:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 2:1, R_f 0,6) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,5 g, 9,14 mmol, rendimiento 66,5%): RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (s ancho, 2H), 7,70 (d, J = 5,02 Hz, 2H), 7,30 (s ancho, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,47 (s, 6H); ES-LCMS m/z 435,0 (M+H).

Etapa 5: *N*-(4-((Dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

35 A una disolución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (3,52 g, 9,14 mmol), 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,5 g, 9,14 mmol) y Cs_2CO_3 (7,45 g, 22,85 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) y H_2O (10,00 mL) agitada en una atmósfera de N_2 a 20°C se le

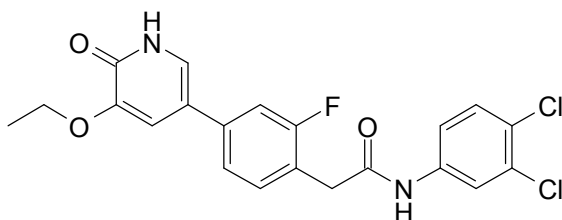
añadió PdCl₂(dppf) (0,334 g, 0,457 mmol) en una carga. El recipiente de reacción se calentó en 110°C durante 3 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y H₂O. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 1:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 1:1, R_f 0,3) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color blanco de *N*-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (5,8 g, 7,30 mmol, rendimiento 80,0%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,98 (m, 3H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,13 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,75-3,86 (m, 5H), 3,70 (s ancho, 2H), 2,35 (s ancho, 6H), 1,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H) ES-LCMS *m/z* 612,2 (M+H).

10 Etapa 6: Hidrocloruro de *N*-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

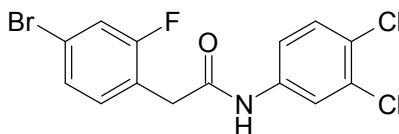


A una disolución de *N*-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (5,8 g, 7,30 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió HCl (1,4-dioxano, 5 mL, 20,00 mmol) a rt. La disolución se agitó a 20°C durante 30 min. La disolución se concentró a vacío para producir el producto bruto. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanquecino de hidrocloruro de *N*-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (1,5 g, 2,78 mmol, rendimiento 38,1%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,3): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,53 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 4,20 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,95 (s, 6H), 1,50 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 492,2 (M+H).

Ejemplo 18: *N*-(3,4-Diclorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



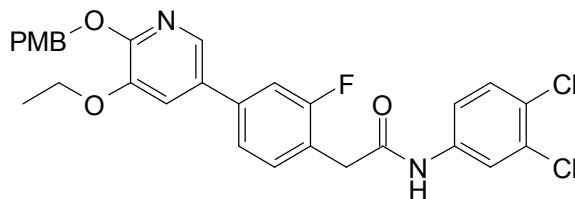
Etapa 1: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-*N*-(3,4-diclorofenil)acetamida



A una disolución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (144 mg, 0,617 mmol), 3,4-dicloroanilina (100 mg, 0,617 mmol) y HATU (704 mg, 1,852 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió Et₃N (0,258 mL, 1,852 mmol) gota a gota. A continuación la mezcla se agitó a 20°C en una atmósfera de N₂ durante 3 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. A continuación el producto bruto se disolvió en DCM y se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad para producir el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 100/1 a 8/1) para proporcionar el producto puro de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(3,4-diclorofenil)acetamida (190 mg, 0,419 mmol, rendimiento 67,8%): RMN H¹: (400 MHz, CD₃OD) δ 10,25 (br. s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,28-7,37 (m, 3H), 3,74 (s, 2H); ES-LCMS: *m/z* 377,9 (M+H).

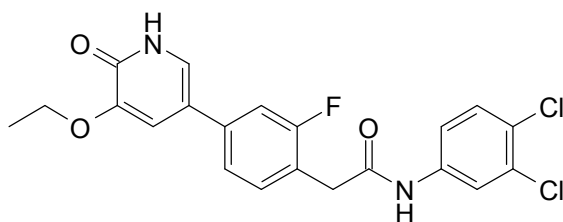
35

Etapa 2: *N*-(3,4-Diclorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



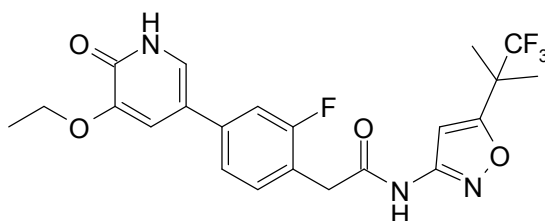
5 A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(3,4-diclorofenil)acetamida (60 mg, 0,159 mmol), 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (61,3 mg, 0,159 mmol) y Cs₂CO₃ (156 mg, 0,477 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H₂O (1 mL) se le añadió PdCl₂(dppf) (11,64 mg, 0,016 mmol) en una carga. La mezcla se agitó a 130°C en el microondas durante 30 min. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se filtró. El producto filtrado se concentró y se evaporó hasta sequedad para producir un producto bruto que se disolvió en DCM y se lavó con H₂O y salmuera. A continuación el producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 40/1) para producir el producto puro de *N*-(3,4-diclorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (60,0 mg, 0,084 mmol, rendimiento 52,7%): RMN H¹: (400 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 3H), 7,43-7,37 (m, 5H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,15 (m, 3H), 3,79 (s, 4H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS: *m/z* 435 (M-120).

Etapa 3: *N*-(3,4-Diclorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

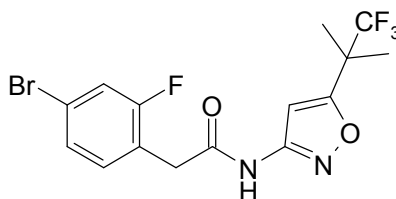


15 Una disolución de *N*-(3,4-diclorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (60 mg, 0,108 mmol) en HCl (MeOH, 27,0 µl, 0,108 mmol) se agitó a 20°C durante 1 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir el producto puro de *N*-(3,4-diclorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (14,72 mg, 0,034 mmol, rendimiento 31,3%): RMN H¹: (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS: *m/z* 435,0 (M+H).

Ejemplo 19: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida



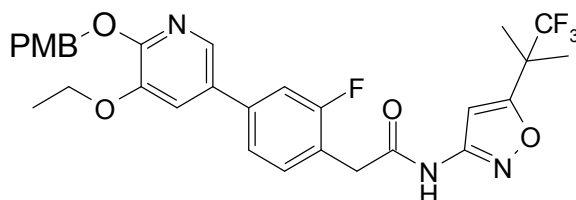
25 Etapa 1: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida



30 A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (100 mg, 0,429 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina (92 mg, 0,472 mmol), HATU (245 mg, 0,644 mmol) y Et₃N (0,179 mL, 1,287 mmol). A continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se concentró y la sustancia bruta se

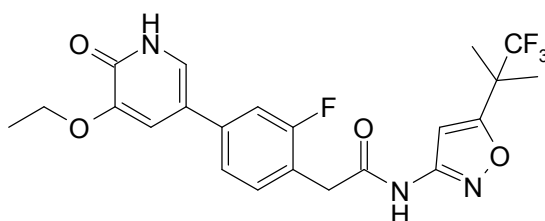
purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 2:1, $R_f = 0,4$) para producir un aceite de color amarillo de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida (50 mg, 0,109 mmol, rendimiento 25,4%): RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,12 (s., 1H) 7,35-7,27 (m, 2H) 7,23-7,18 (m, 1H) 6,95 (s, 1H) 3,72 (s, 2H) 1,55 (s, 6H); ES-LCMS m/z 411 ($M+2$).

- 5 Etapa 2: 2-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida



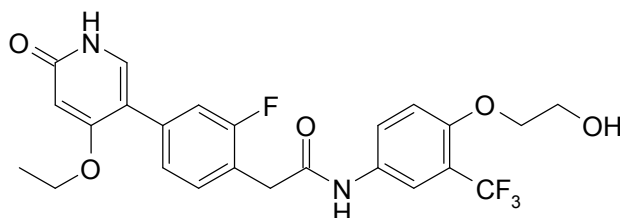
- 10 A una mezcla de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (60 mg, 0,156 mmol), 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida (63,7 mg, 0,156 mmol) en H_2O (1 mL) y 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió CS_2CO_3 (101 mg, 0,311 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (11,40 mg, 0,016 mmol) en una atmósfera de N_2 . A continuación la mezcla se agitó y se irradió en un horno de microondas a $120^\circ C$ durante 30 min. La mezcla se concentró y se extrajo con EA. El extracto orgánico combinado se concentró y la sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 2:1, $R_f = 0,5$) para producir un sólido de color amarillo de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida (20 mg, 0,031 mmol, rendimiento 19,9%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,97 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 5H), 6,97-7,89 (m, 3H), 5,39 (s, 2H), 4,17 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,83-3,79 (m, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 588 ($M+1$).

Etapa 3: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

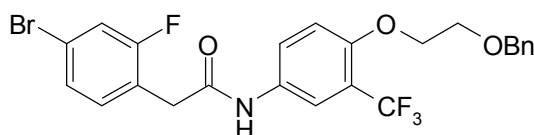


- 20 Una mezcla de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida (20 mg, 0,034 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 20 mL) se agitó a $25^\circ C$ durante 2 h. La mezcla se concentró y la sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/ H_2O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida (7,9 mg, 0,017 mmol, rendimiento 49,7%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,42-7,36 (m, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,29 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,46 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 468 ($M+1$).

Ejemplo 20: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

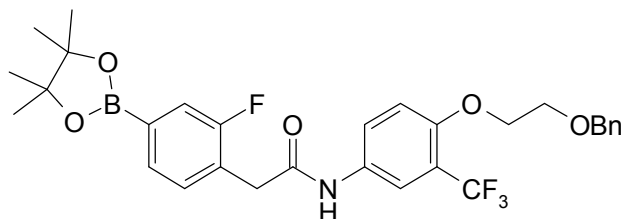


- 30 Etapa 1: *N*-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida



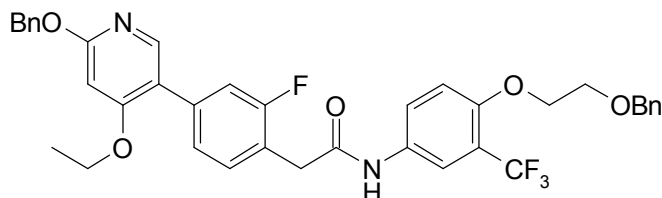
Una suspensión de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (600 mg, 2,57 mmol), EDC (592 mg, 3,09 mmol), HOBT (473 mg, 3,09 mmol), Et₃N (1,056 mL, 7,72 mmol) en DCM (10 mL) se agitó durante 2 h a rt. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa para producir *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (450 mg, 0,496 mmol, rendimiento 19,3%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,83-7,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,71-7,68 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,15-7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H) 3,83 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 526 (M+H).

Etapa 2: *N*-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida



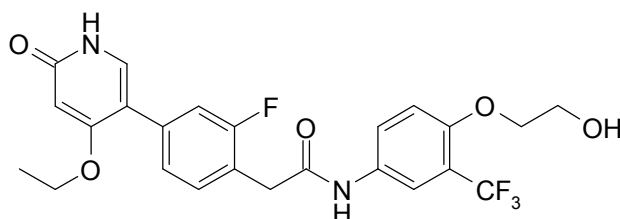
Una suspensión de *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida (300 mg, 0,570 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (145 mg, 0,570 mmol), PdCl₂(dppf) (41,7 mg, 0,057 mmol), KOAc (112 mg, 1,140 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se calentó a 100°C durante 120 min en una atmósfera de N₂. La mezcla se concentró para producir el residuo que se extrajo con DCM (20 mL x 2). A continuación la mezcla se concentró para producir el residuo que se extrajo con DCM (20 mL x 2). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (EA/PE = 1:1, R_f = 0,5) para producir *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (300 mg, 0,314 mmol, rendimiento 55,1%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,42-7,21 (m, 7H), 7,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 721 (M+H).

Etapa 3: *N*-(4-(2-(Benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-((5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxipiridin-3-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida



Una suspensión de 2-(benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina (80 mg, 0,225 mmol), *N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (129 mg, 0,225 mmol), PdCl₂(dppf) (16,48 mg, 0,023 mmol), Cs₂CO₃ (73,4 mg, 0,225 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y H₂O (1 mL) se calentó a 100°C durante 20 min en una atmósfera de N₂ en un microondas. A continuación la mezcla se concentró para producir el residuo que se extrajo con DCM (20 mL x 2). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (EA/PE = 1:1, R_f = 0,5) para producir 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (60 mg, 0,054 mmol, rendimiento 24,1%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,85-7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,74-7,71 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,38-7,24 (m, 10H), 7,16-7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,15-4,10 (m, 3H), 3,84 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,66-3,65 (m, 1H), 3,55-3,54 (m, 1H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 721 (M+H).

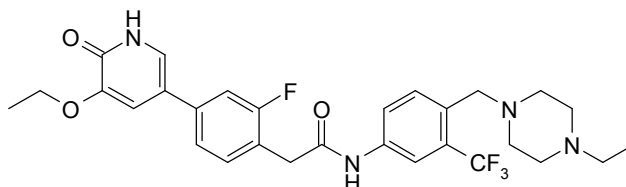
Etapa 4: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(2-(hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



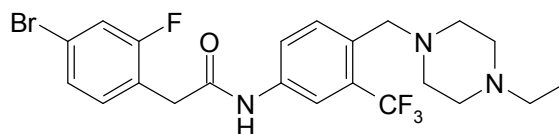
Una mezcla de 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(2-(benciloxi)etoxi)-3-

(trifluorometil)fenil)acetamida (60 mg, 0,089 mmol), Pd/C (9,46 mg, 0,089 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó durante 16 h en una atmósfera de H₂ a 25°C. A continuación la mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para producir el residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(2-hidroxietoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (17,76 mg, 0,034 mmol, rendimiento 38,8%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,17-7,14 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,13-4,11 (m, 4H), 3,87 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 495 (M+H).

Ejemplo 21: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida, dihidrocloruro

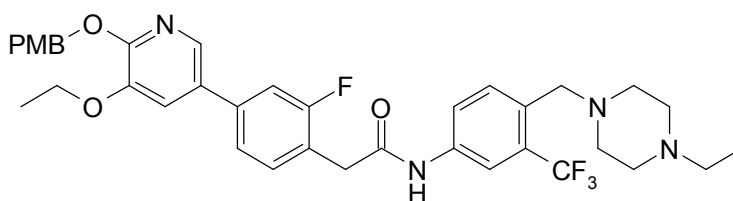


Etapa 1: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-*N*-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



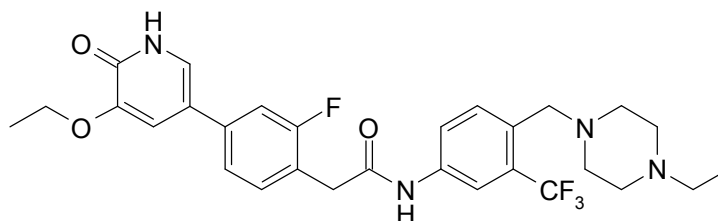
Una suspensión de 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)anilina (247 mg, 0,858 mmol) en DCM (35 mL) se añadió a una disolución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (200 mg, 0,858 mmol) en DCM (35 mL). Se añadieron HOBt (197 mg, 1,287 mmol), EDC (247 mg, 1,287 mmol) y Et₃N (0,359 mL, 2,57 mmol) y la mezcla se agitó a 26°C durante 3 h. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 10/1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5/1, R_f = 0,6) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (413 mg, 0,822 mmol, rendimiento 96,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98-7,91 (m, 1H), 7,79-7,67 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,58-2,39 (m, 11H), 1,09 (s, 4H); ES-LCMS *m/z* 502,0 (M+H).

Etapa 2: 2-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



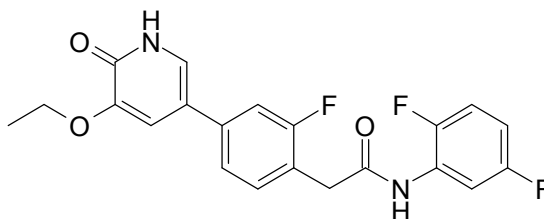
Una suspensión de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (413 mg, 0,822 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H₂O (1 mL) se añadió a una disolución de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (317 mg, 0,822 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H₂O (1 mL). Se añadieron PdCl₂(dppf) (60,2 mg, 0,082 mmol) y Cs₂CO₃ (536 mg, 1,644 mmol) y la mezcla estuvo a 110°C durante 30 min en un microondas. La mezcla se enfrió a rt. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 1/1, R_f = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (405 mg, 0,595 mmol, rendimiento 72,4%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02-7,87 (m, 2H), 7,82-7,64 (m, 2H), 7,60-7,30 (m, 6H), 6,98-6,80 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,84-3,72 (m, 4H), 3,68-3,57 (m, 2H), 2,91-2,38 (m, 10H), 1,47-1,31 (m, 3H), 1,14 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 681,3 (M+H).

Etapa 3: Dihidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

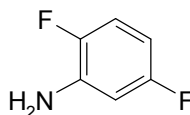


5 Una suspensión de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (400 mg, 0,588 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió a una disolución de Pd/C (62,5 mg, 0,588 mmol) en MeOH (10 mL). La mezcla se hidrogenó a 26°C durante 2 h. A continuación la disolución se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida, dihidrocloruro (40,71 mg, 0,064 mmol, rendimiento 10,9%). TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0,4): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,75-7,61 (m, 2H), 7,55-7,37 (m, 3H), 4,63-4,50 (m, 2H), 4,27 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,96-3,53 (m, 10H), 3,37-3,31 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 3H), 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 561,1 (M+H).

Ejemplo 22: N-(2,5-Difluorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

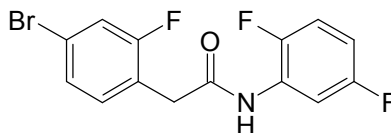


15 Etapa 1: 2,5-Difluoroanilina



20 A una disolución de 1,4-difluoro-2-nitrobenzono (500 mg, 3,14 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió Pd/C (66,9 mg, 0,629 mmol) en porciones. A continuación la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a 20°C durante 1 h. Después de que el análisis TLC (PE/EA=3/1) mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se filtró. El producto filtrado se concentró para producir el producto deseado de 2,5-difluoroanilina (338 mg, 2,61 mmol, rendimiento 83%). RMN H¹: (400 MHz, CDCl₃) δ 6,94-6,88 (m, 1H), 6,50-6,46 (m, 1H), 6,40-6,31 (m, 1H), 3,82 (s ancho, 2H).

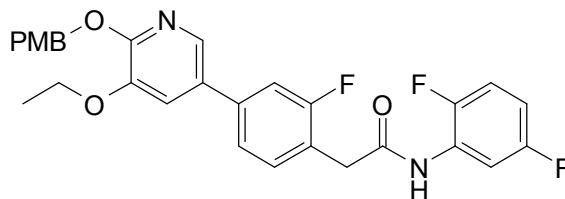
Etapa 2: 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-N-(2,5-difluorofenil)acetamida



25 A una disolución de ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (180 mg, 0,775 mmol) y 2,5-difluoroanilina (100 mg, 0,775 mmol) en DCM (20 mL) se le añadieron Et₃N (0,324 mL, 2,324 mmol) y HATU (884 mg, 2,324 mmol) en porciones. A continuación la mezcla se agitó a 20°C durante 3 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. A continuación el producto bruto se disolvió en DCM y se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA 100/1 a 10/1) para proporcionar 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-N-(2,5-difluorofenil)acetamida (103 mg, 0,276 mmol, rendimiento 35,6%). RMN H¹: (400 MHz, CD₃OD) δ 7,87-7,82 (m, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,90-6,82 (m, 1H), 3,83 (s, 2H); ES-LCMS: m/z 343,9 (M+H).

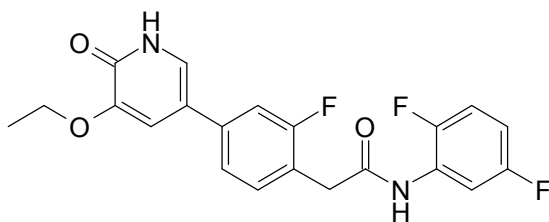
30

Etapa 3: *N*-(2,5-Difluorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



5 A una disolución de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(2,5-difluorofenil)acetamida (40 mg, 0,116 mmol), 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (44,8 mg, 0,116 mmol) y Cs₂CO₃ (114 mg, 0,349 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y H₂O (1 mL) se le añadió PdCl₂(dppf) (8,51 mg, 0,012 mmol) en una carga. A continuación la mezcla se agitó a 110°C en un microondas durante 30 min. Después de que el análisis de LCMS
10 mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla se filtró. El producto filtrado se concentró y se evaporó hasta sequedad para producir un producto bruto que se disolvió en DCM y se lavó con H₂O y salmuera. A continuación el producto bruto se purificó mediante TLC preparativa para producir *N*-(2,5-difluorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (45,0 mg, 0,054 mmol, rendimiento 46,1%). RMN H¹: (400 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 6,91 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,87 (s ancho, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,15-4,13 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,43 (t, *J*=7,0 Hz, 3H); ES-LCMS: *m/z* 403,0 (M-120+H).

Etapa 4: *N*-(2,5-Difluorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



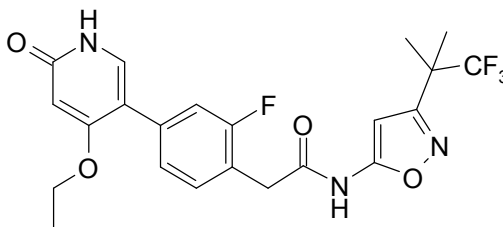
15 Una disolución de *N*-(2,5-difluorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (45 mg, 0,086 mmol) en HCl (MeOH (solvato), 64,6 µl, 0,258 mmol) se agitó a 20°C durante 1 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío para producir un producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto puro de *N*-(2,5-difluorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (5,83 mg, 0,014 mmol, rendimiento 16,8%): RMN H¹: (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (s ancho, 1H), 7,43-7,37 (m, 5H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,86 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,48 (t, *J*=7,0 Hz, 3H); ES-LCMS: *m/z* 403,0 (M+H).

20 Los Ejemplos 23-26 (Tabla 1) se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos en el ejemplo 17, partiendo de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermedio 1), ácido 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acético (Intermedio 4), y una variedad de anilinas.
25

Tabla 1

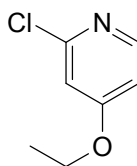
Ejemplo	Estructura	RMN	LCMS
23		RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,60$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,60$ Hz, 1 H), 7,46-7,26 (m, 5 H), 4,16-4,11 (m, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 1,47 (t, $J = 6,62$ Hz, 3 H)	ES-LCMS m/z 478,1 (M+H)
24		RMN H^1 : (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,47 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)	ES-LCMS: m/z 471,0 (M+H)
25		RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,45 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 503,0 (M+H)
26		RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,39 (d, $J = 5,51$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,50$ Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,25-7,38 (m, 4H), 7,23 (d, $J = 2,21$ Hz, 1H), 4,12 (c, $J = 6,98$ Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,46 (t, $J = 6,95$ Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 453,0 (M+H)

Ejemplo 27: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida



5

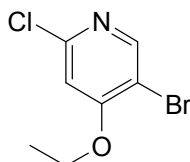
Etapas 1: 2-Cloro-4-etoxipiridina



A una mezcla de 2-cloro-4-nitropiridina (20 g, 126 mmol) en THF (200 mL) se le añadió etóxido de sodio (25,8 g, 378

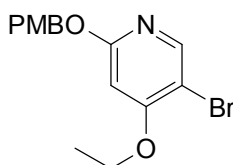
mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 5:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5:1, $R_f = 0,6$) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2-cloro-4-etoxipiridina (13 g, 71,9 mmol, rendimiento 57%): RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,09 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 158 (M+H).

Etapa 2: 5-Bromo-2-cloro-4-etoxipiridina



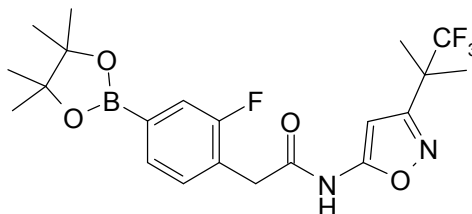
A una mezcla de 2-cloro-4-etoxipiridina (13 g, 82 mmol) y H_2SO_4 (40 mL, 750 mmol) se le añadió NBS (17,62 g, 99 mmol). A continuación la mezcla se agitó a 60°C durante 10 h. Después de enfriar a rt, la mezcla se vertió en agua fría (300 mL). La mezcla se extrajo con EA (200 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (200 mL x 2) y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 15:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5:1, $R_f = 0,6$) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo de 5-bromo-2-cloro-4-etoxipiridina (8,5 g, 26,3 mmol, rendimiento 32%): RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,16 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,50 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 238 (M+3).

Etapa 3: 5-Bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina



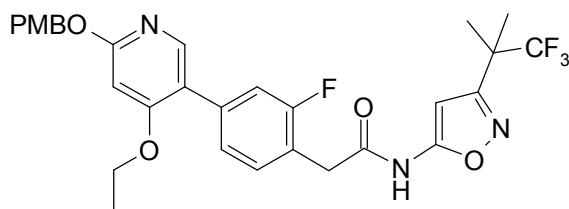
Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-etoxipiridina (8 g, 33,8 mmol), Cs_2CO_3 (33,1 g, 101 mmol) y (4-metoxifenil)metanol (5,37 g, 38,9 mmol) en DMF (100 mL) se agitó a 120°C durante 12 h. La mezcla se concentró después. El residuo se añadió a DCM (150 mL). La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 8:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5:1, $R_f = 0,4$) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo de 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (5 g, 12,57 mmol, rendimiento 37%): RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,05 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,02 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 338 (M+H).

Etapa 4: 2-(2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida



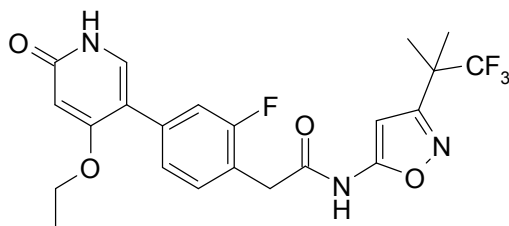
A una mezcla de 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (279 mg, 1,100 mmol) y 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (300 mg, 0,733 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se le añadieron KOAc (216 mg, 2,2 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (26,8 mg, 0,037 mmol) en N_2 . A continuación la mezcla se agitó a 100°C durante 5 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 3:1, $R_f = 0,5$) para producir un sólido de color amarillo de 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (230 mg, 0,403 mmol, rendimiento 55%): RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H), 7,63-7,48 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,84-3,76 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 6H), 1,34 (s, 9H); ES-LCMS m/z : 457 (M+H).

Etapa 5: 2-(4-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida



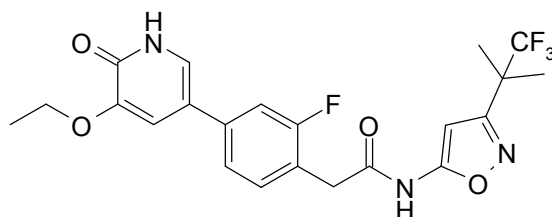
5 A una mezcla de 5-bromo-4-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (74,1 mg, 0,219 mmol) y 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (100 mg, 0,219 mmol) en agua (1 mL) y 1,4-dioxano (3 mL) se le añadieron Cs₂CO₃ (143 mg, 0,438 mmol) y PdCl₂(dppf) (16,04 mg, 0,022 mmol) en N₂. A continuación la mezcla se agitó y se irradió en un horno de microondas a 120°C durante 20 min. La mezcla se concentró después. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 2:1, R_f = 0,4) para producir un sólido de color blanquecino de 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (70 mg, 0,071 mmol, rendimiento 33%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40-7,34 (m, 2H), 7,30-7,17 (m, 4H), 6,92-6,88 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,38 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,83-3,82 (m, 2H), 3,79-3,77 (m, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 588 (M+H).

15 Etapa 6: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida

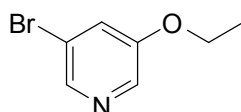


20 Una mezcla de 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (70 mg, 0,119 mmol) y TFA (10% en DCM, 50 mL) se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones alcalinas) para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (24,61 mg, 0,051 mmol, rendimiento 43%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39-7,32 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,10 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 468 (M+H).

25 Ejemplo 28: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida



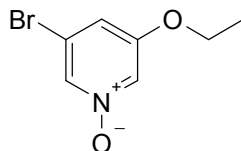
Etapa 1: 3-Bromo-5-etoxipiridina



30 Una disolución de 5-bromopiridin-3-ol (70 g, 402 mmol), K₂CO₃ (111 g, 805 mmol), yodoetano (69,0 g, 443 mmol) en DMF (900 mL) se agitó durante 16 h a 25°C. A continuación la mezcla se concentró y se le añadió agua (100 mL), la mezcla se extrajo con DCM (400 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para producir 3-bromo-5-etoxipiridina (53 g, 218 mmol, rendimiento 54%): RMN H¹ (400 MHz,

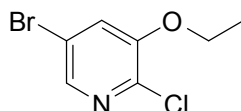
CD₃OD) δ 8,19-8,17 (m, 2H), 7,60-7,59 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 202 (M+H).

Etapa 2: 1-Oxido de 3-Bromo-5-etoxipiridina



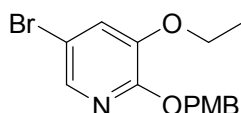
- 5 A una disolución de 3-bromo-5-etoxipiridina (53 g, 262 mmol) en DCM (600 mL) a 0°C se le añadió lentamente *m*-CPBA (67,9 g, 393 mmol) a lo largo de 30 min. Después de agitar la disolución resultante durante 15 h, la mezcla se lavó con una disolución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con DCM (600 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (300 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir 1-oxido de 3-bromo-5-etoxipiridina (40 g, 165 mmol, rendimiento 63%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19-8,18 (m, 1H), 8,08-8,07 (m, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 4,17-4,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 217 (M+H).

Etapa 3: 5-Bromo-2-cloro-3-etoxipiridina



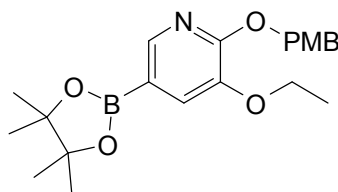
- 15 A una disolución de 1-oxido de 3-bromo-5-etoxipiridina (40 g, 183 mmol) en DCM (200 mL) a 0°C se le añadió lentamente POCl₃ (159 mL, 1701 mmol) a lo largo de 30 min. A continuación la disolución resultante se templó a 45°C y se agitó durante 15 h. La mezcla se concentró y se ajustó a pH = 9-10 con una disolución al 10% de NaOH, se extrajo con DCM (300 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EA al 10%:PE al 90%, columna de sílice de 800 g). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (EA : PE = 1:5, R_f = 0,6) se combinaron y concentraron para producir un aceite de 5-bromo-2-cloro-3-etoxipiridina (30 g, 60,9 mmol, rendimiento 33%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00-7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 235 (M+H).

Etapa 4: 5-Bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina



- 25 A una mezcla de (4-metoxifenil)metanol (16,71 g, 121 mmol) en DMF (300 mL) se le añadió NaH (3,96 g, 165 mmol) a 0°C gota a gota. Después de agitar la mezcla durante 30 min, se añadió a la mezcla anterior 5-bromo-2-cloro-3-etoxipiridina (26 g, 110 mmol) en DMF (100 mL) y la mezcla se agitó durante 12 h a 80-90°C. La mezcla se sofocó mediante H₂O (20 mL), se extrajo con DCM (400 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir el residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (EA al 10%: PE al 90%, columna de sílice de 360 g). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (EA : PE = 1:5, R_f = 0,5) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color blanco de 5-bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (36 g, 74,5 mmol, rendimiento 68%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 3H), 6,89-6,87 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H) 3,77 (s, 3H), 2,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 338 (M+H).

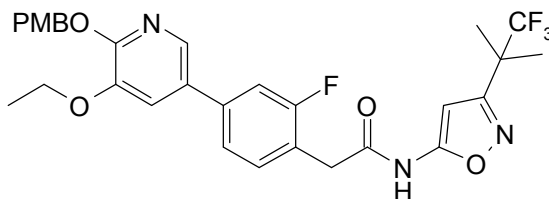
Etapa 5: 3-Etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



- 35 A una disolución de 5-bromo-3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)piridina (10 g, 29,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8,26 g, 32,5 mmol) y KOAc (7,25 g, 73,9 mmol) en 1,4-dioxano (250 mL) agitada en nitrógeno a 20°C se le añadió PdCl₂(dppf) (1,082 g, 1,478 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se agitó a

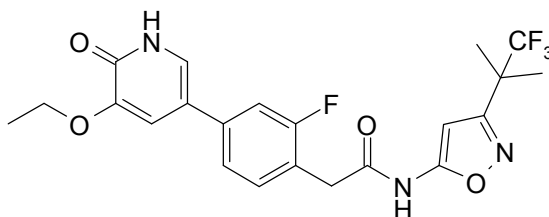
100°C durante 3 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para producir el producto bruto. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 10:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,6) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color blanco de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (9,2 g, 23,88 mmol, rendimiento 81%): RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,88-6,85 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,11-4,06 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS m/z 386,0 (M+H).

Etapa 6: 2-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida



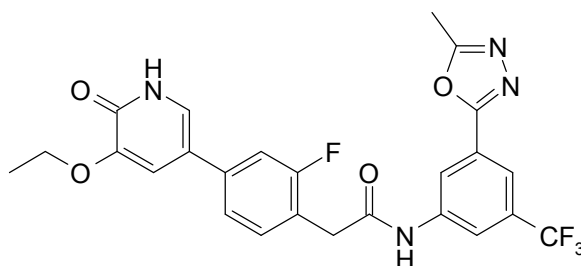
A una mezcla de 3-etoxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (200 mg, 0,519 mmol) y 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (212 mg, 0,519 mmol) en agua (1 mL) y 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (338 mg, 1,038 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (38,0 mg, 0,052 mmol) en N_2 . A continuación la mezcla se agitó y se irradió en un horno de microondas a 120°C durante 20 min. La mezcla se concentró después. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 2:1, R_f = 0,4) para producir un sólido blanquecino de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (100 mg, 0,121 mmol, rendimiento 23%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,11 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,79-3,75 (m, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 468 (M-119).

Etapa 7: 2-(4-(5-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida

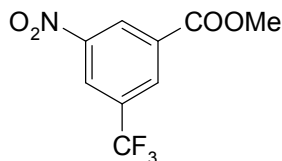


Una mezcla de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (100 mg, 0,170 mmol) y TFA (10% en DCM, 100 mL) se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se concentró después. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/ H_2O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (28,35 mg, 0,060 mmol, rendimiento 36%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45-7,30 (m, 4H), 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,12 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,46 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 468 (M+H).

Ejemplo 29: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

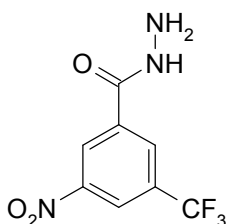


Etapa 1: 3-Nitro-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



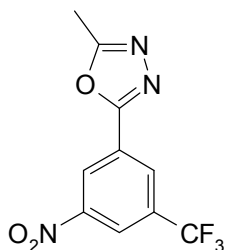
5 A una mezcla de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (20 g, 85 mmol) en MeOH (200 mL) se le añadió H₂SO₄ (12 mL, 225 mmol) a 0°C gota a gota, después la mezcla se agitó durante 16 h a 25°C. A continuación el disolvente se concentró y se ajustó pH = 9 con una disolución de NaHCO₃. El disolvente se concentró para producir el residuo que se extrajo con DCM (200 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir un aceite de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (20 g, 76 mmol, rendimiento 90%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 4,01 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 250 (M+1).

Etapa 2: 3-Nitro-5-(trifluorometil)benzohidrazida



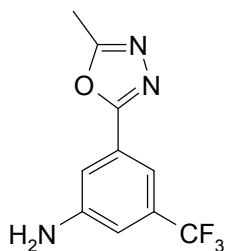
10 Una mezcla de metilo 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoato de (20 g, 80 mmol) e hidrato de hidrazina (5,56 mL, 96 mmol) en MeOH (100 mL) se agitó durante 16 h a 25°C. A continuación el disolvente se concentró para producir un sólido de color blanquecino de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzohidrazida (20 g, 72,2 mmol, rendimiento 90%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 250 (M+H).

15 Etapa 3: 2-Metil-5-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol



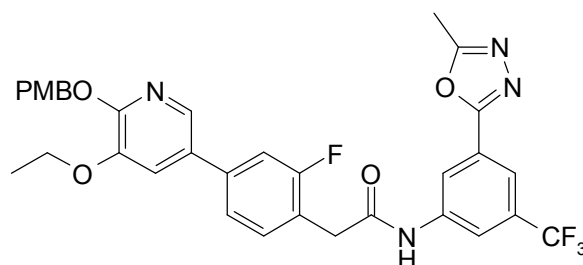
20 Una mezcla de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzohidrazida (20 g, 80 mmol) en 1,1,1-trietoxietano (156 g, 963 mmol) se calentó a reflujo y se agitó durante 12 h. A continuación el disolvente se concentró para producir un sólido de color negro de 2-metil-5-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol (20 g, 65,9 mmol, rendimiento 82%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 2,67 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 274 (M+H).

Etapa 4: 2-Metil-5-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol



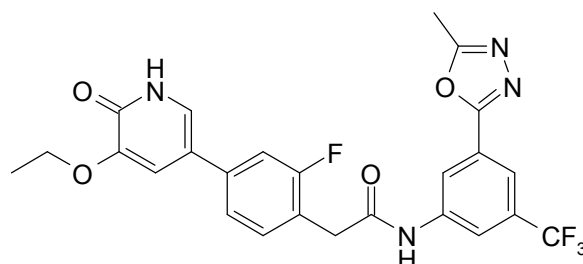
25 Una mezcla de 2-metil-5-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol (20 g, 73,2 mmol) y Pd/C (0,779 g, 7,32 mmol) en MeOH (25 mL) se agitó durante 12 h a 35 psi en una atmósfera de H₂ a 25°C. A continuación la mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para producir el residuo que se cristalizó con MeOH (15 mL) para producir un sólido de color gris de 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)anilina (17 g, 66,4 mmol, rendimiento 91%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,61 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 244 (M+H).

Etapa 5: 2-(4-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida



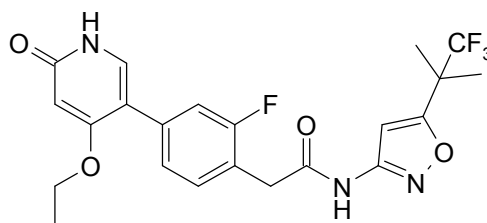
5 A una mezcla de ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (300 mg, 0,729 mmol), 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)anilina (195 mg, 0,802 mmol), y Et₃N (0,203 ml, 1,458 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió HATU (333 mg, 0,875 mmol) a 25°C. A continuación la mezcla se agitó durante 2 h, la mezcla se concentró para producir el residuo que se extrajo con DCM (30 mL x 2). El extracto orgánico se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM : MeOH = 30:1, R_f = 0,7) para producir 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (60 mg, 0,094 mmol, rendimiento 13%): RMN H¹ (400 MHz, MeOD-*d*4) δ 8,52 (s ancho, 1H), 7,99 (s ancho, 1H), 7,95 (s ancho, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H), 6,52-6,50 (m, 1H), 5,11 (s ancho, 2H), 4,64-4,62 (m, 2H), 4,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,63 (s ancho, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 637 (M+H).

15 Etapa 6: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

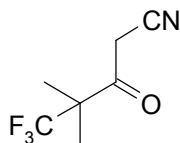


20 Una mezcla de 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (60 mg, 0,094 mmol) y Pd/C (10,03 mg, 0,094 mmol) en MeOH (15 mL) se agitó durante 0,5 h en una atmósfera de H₂ a 25°C. A continuación la mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para producir el residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para producir 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (41,53 mg, 0,079 mmol, rendimiento 84%): RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11,40-11,29 (m, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,02 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 517 (M+H).

25 Ejemplo 30: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida

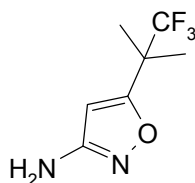


Etapa 1: 5,5,5-Trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo



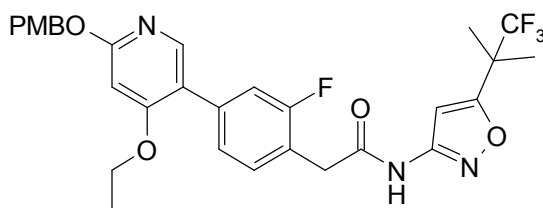
5 A una mezcla de MeCN (13,9 mL, 264 mmol) en THF (500 mL) enfriada a -78°C se le añadió *n*-BuLi (106 mL, 264 mmol). La mezcla se agitó a -30°C durante 0,5 h. A continuación a la mezcla se le añadió 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato de metilo (30 g, 176 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 h. La mezcla se sofocó con NH_4Cl acuoso (50 mL), se extrajo con EA (300 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir un producto bruto de un aceite de color amarillo de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (22 g, 122,9 mmol, rendimiento 70%): RMN H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ 3,75 (s, 2H), 1,41 (s, 6H).

Etapa 2: 5-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina



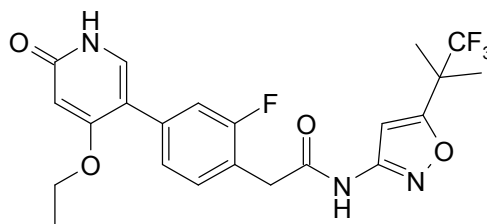
10
15
20 A una mezcla de hidrocloreto de hidroxilamina (23,2 g, 336 mmol) en agua (300 mL) enfriada a 0°C se le añadió NaHCO_3 (30 g, 351 mmol) y se ajustó a $\text{pH} = 7,5$. A continuación a la mezcla se le añadió una disolución de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (30 g, 167,4 mmol) en MeOH (40 mL). La mezcla se agitó a 65°C durante 15 h. Después de enfriar, la mezcla se aciduló con HCl conc. a $\text{pH} = 1$ y después se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a rt, la mezcla se neutralizó con NaOH 4 M a $\text{pH} = 8$. La mezcla se extrajo con EA (300 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 8:1~3:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 2:1, $R_f = 0,6$) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color rojo de 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina (19,5 g, 100,5 mmol, rendimiento 60%): RMN H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ 5,79 (s, 1H), 3,96 (s., 2H), 1,53 (s, 6H); ES-LCMS m/z : 195 (M+H).

Etapa 3: 2-(4-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida



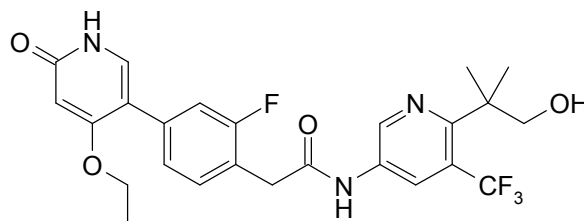
25
30 A una mezcla de ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (55,1 g, 134 mmol) y 5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-amina (26 g, 134 mmol) en piridina (500 mL) se le añadió $\text{T}_3\text{P}^{\text{®}}$ (137,5 mL, 134 mmol) gota a gota y se agitó a 25°C durante 1 h. Después de que el análisis mediante TLC mostró que la sustancia de partida se había consumido completamente, la mezcla se vertió en agua fría agitando (1 L). La mezcla se agitó durante 0,5 h y a continuación se dejó estar durante 10 h. El sólido se filtró, se lavó con H_2O (200 mL x 3) y TBME (200 mL x 2) y se secó a vacío para producir un sólido de color blanquecino de 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida (65 g, 100 mmol, rendimiento 74%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,11 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z : 588 (M+H).

Etapa 4: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida

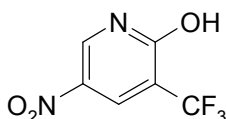


5 A una suspensión de 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida (100 g, 170 mmol) en DCM (1 L) se le añadió TFA (80 mL, 1077 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se concentró después. Al residuo se le añadió H₂O (500 mL) gota a gota y a continuación se neutralizó con una disolución saturada de Na₂CO₃ para ajustar el pH = 7,5. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O (350 mL x 3) y se secó a vacío. Al sólido se le añadió PE/EA (3:1, v/v, 300 mL) y se agitó durante 0,5 h. El sólido se filtró y se lavó con PE/EA (3:1, v/v, 100 mL x 2). El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1, v/v, 1,5 L) y a continuación se concentró a vacío hasta una cantidad mínima de disolvente (aproximadamente 150 mL). El sólido se filtró, se lavó con CH₃CN (50 mL x 2) y se secó a vacío. El sólido residual se añadió a EtOH (2,5 L) y se calentó a 80°C. Después de el sólido se disolvió completamente, la mezcla se concentró a vacío para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida (61,4 g, 131 mmol, rendimiento 77%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40-7,30 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,11 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z*: 468 (M+H).

Ejemplo 31: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida

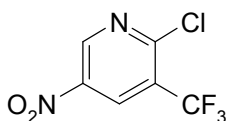


20 Etapa 1: 5-Nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol



25 A una disolución enfriada con hielo de 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (10 g, 61,3 mmol) en H₂SO₄ (50 mL, 938 mmol), se le añadió gota a gota ácido nítrico (3,01 ml, 67,4 mmol). Después de 30 min, el baño de hielo se eliminó y la reacción se agitó a 25°C durante 72 h. La mezcla de reacción se añadió a hielo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se enjuagó agua adicional, y se secó al aire para proporcionar el primer lote de producto. Se obtuvo otra cosecha de producto después de evaporar las aguas madre a menos de 100 mL, enfriando sobre un baño de hielo, y añadiendo NaOH para ajustar el pH a 8. La mezcla se extrajo con EA (100 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para producir el producto, que se combinó con el primer lote para producir un sólido de color amarillo de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (9 g, 39,9 mmol, rendimiento 65%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z*: 209,0 (M+H).

Etapa 2: 2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina



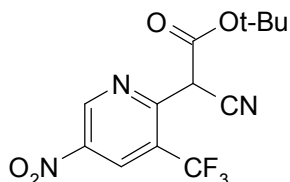
35 A una disolución de 5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (9 g, 43,2 mmol) en SOCl₂ (30 mL, 411 mmol) se le añadió una cantidad catalítica de DMF (0,033 ml, 0,432 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Después de que el análisis mediante LCMS mostró que se había consumido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a

ES 2 616 655 T3

vacío. El residuo se disolvió en H₂O y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El producto filtrado se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 10/1) para producir un aceite de color amarillo de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (8,5 g, 34,7 mmol, rendimiento 80%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 9,43 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,92 (d, J=2,4 Hz, 1H); ES-LCMS m/z: 225,2 (M+H).

5

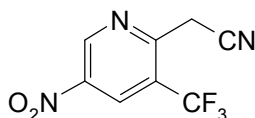
Etapa 3: 2-Ciano-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de *terc*-butilo



A una disolución de 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (5 g, 22,07 mmol) y K₂CO₃ (6,10 g, 44,1 mmol) en THF (150 mL) se le añadió 2-cianoacetato de *terc*-butilo (3,74 g, 26,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante la noche en N₂. Después de que el análisis mediante TLC (PE/EA = 10/1) mostró que se había consumido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EA (100 mL) y se lavó con H₂O (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un sólido de 2-ciano-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de *terc*-butilo (7 g, 21,13 mmol, rendimiento 96%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,59 (s ancho, 1H), 4,63 (s ancho, 1H), 1,55 (s, 9H); ES-LCMS m/z: 332,1 (M+H).

10

15 Etapa 4: 2-(5-Nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetonitrilo

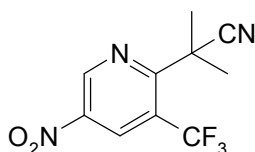


A una disolución de 2-ciano-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de *terc*-butilo (7 g, 21,13 mmol) en MeOH (100 mL) se le añadió HCl acuoso (40 mL, 1316 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. Después de que el análisis mediante TLC (PE/EA = 10/1) mostró que se había consumido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en H₂O (50 mL) y se extrajo con EA (100 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera y a continuación se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 10/1) para producir un sólido de color pardo de 2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetonitrilo (4,3 g, 17,77 mmol, rendimiento 84%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 9,59 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H); ES-LCMS m/z: 232,1 (M+H).

20

25

Etapa 5: 2-Metil-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanonitrilo

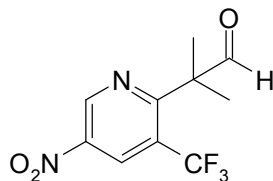


A una disolución de 2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)acetonitrilo (1 g, 4,33 mmol) y Cs₂CO₃ (4,23 g, 12,98 mmol) en MeCN (30 mL) se le añadió yodometano (3,07 g, 21,63 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante la noche en un autoclave. Después de que el análisis mediante LCMS mostró que se había consumido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EA (100 mL) y se lavó con H₂O (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 10/1) para producir un aceite de color amarillo de 2-metil-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanonitrilo (0,7 g, 2,70 mmol, rendimiento 62%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 9,56 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,90 (s, 6H); ES-LCMS m/z: 260,1 (M+H).

30

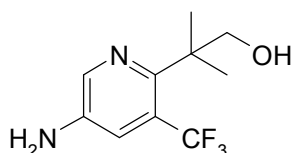
35

Etapa 6: 2-Metil-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanal



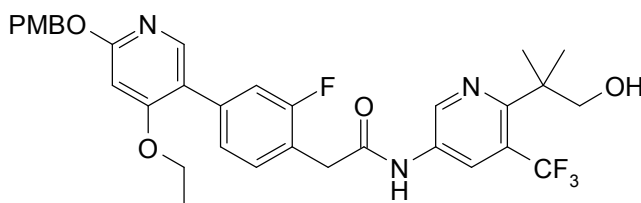
A una disolución de 2-metil-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanonitrilo (700 mg, 2,70 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió DIBAL-H (5,40 mL, 5,40 mmol) a -50°C . La mezcla resultante se agitó a -50°C durante 1 h y se templó lentamente a rt. Después de que el análisis mediante LCMS mostró que se había consumido la sustancia de partida, la mezcla se sofocó mediante NH_4Cl saturado. La mezcla se disolvió en agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó y se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para producir un aceite de color amarillo de 2-metil-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanal (200 mg, 0,763 mmol, rendimiento 28%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,67 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 1,56 (s, 6H); ES-LCMS m/z: 263,1 (M+H).

Etapa 7: 2-(5-Amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol



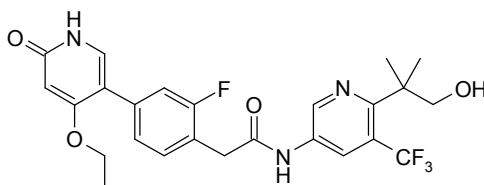
Una disolución de 2-metil-2-(5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-il)propanal (100 mg, 0,381 mmol) y níquel Raney (22,39 mg, 0,381 mmol) en MeOH (30 mL) se agitó a 25°C en H_2 durante la noche. Después de que el análisis mediante TLC (PE/EA = 5/1) mostró que se había consumido la sustancia de partida, la mezcla se filtró. El producto filtrado se concentró para producir 2-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (60 mg, 0,256 mmol, rendimiento 67%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (s ancho, 1H), 7,36 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 1,31 (s, 6H); ES-LCMS m/z: 235,1 (M+H).

Etapa 8: 2-(4-(4-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida



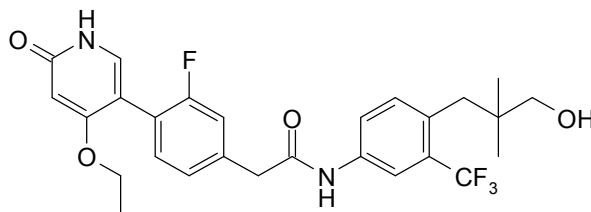
Una disolución de ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (50 mg, 0,122 mmol), 2-(5-amino-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-metilpropan-1-ol (28,5 mg, 0,122 mmol), HATU (92 mg, 0,243 mmol) y DIEA (0,064 mL, 0,365 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 25°C . Después de que el análisis mediante LCMS mostró que se había consumido la sustancia de partida, la mezcla se lavó con H_2O . La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El producto filtrado se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para producir 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (20 mg, 0,032 mmol, rendimiento 26%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s ancho, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,87-3,79 (m, 6H), 1,40-1,38 (m, 9H); ES-LCMS m/z: 628,3 (M+H).

Etapa 9: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida

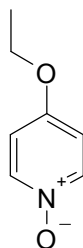


Una disolución de 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (20 mg, 0,032 mmol) en TFA en DCM (5 mL, 3,72 mmol) se agitó a 25°C. Después de que el análisis mediante LCMS mostró que se había consumido la sustancia de partida, el disolvente se eliminó a vacío para producir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (en condiciones neutras) para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida (8,8 mg, 0,017 mmol, rendimiento 54%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,82 (s, 4H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 9H); ES-LCMS m/z : 508,2 (M+H).

Ejemplo 32: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

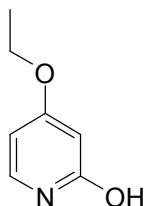


Etapa 1: 4-Etoxipiridina 1-oxido



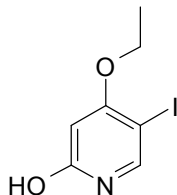
A una mezcla de 1-oxido de 4-nitropiridina (28 g, 200 mmol) en THF (50 mL) se le añadió etanolato de sodio (40,8 g, 600 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. El residuo de reacción se concentró después y la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 25:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (DCM/MeOH = 25:1, $R_f = 0,6$) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color rojo oscuro de 1-oxido de 4-etoxipiridina (20 g, 101 mmol, rendimiento 50%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,18 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z : 140,0 (M+H).

Etapa 2: 4-Etoxipiridin-2-ol



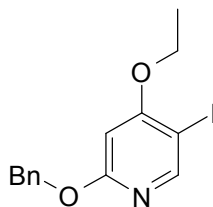
Una mezcla de 1-oxido de 4-etoxipiridina (20 g, 144 mmol) en Ac_2O (200 mL, 7,836 mol) se calentó a reflujo durante 4 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en MeOH (50 mL) y agua (50 mL) y se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se concentró después y la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 10:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (DCM/MeOH = 10:1, $R_f = 0,6$) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo oscuro de 4-etoxipiridin-2-ol (17 g, 104 mmol, rendimiento 72%). RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,18 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z : 140,0 (M+H).

Etapa 3: 4-Etoxi-5-yodopiridin-2-ol



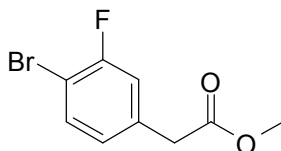
5 A una mezcla de 4-etoxipiridin-2-ol (17 g, 122 mmol) en DMF (125mL) se le añadió NIS (27,5 g, 122 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color amarillo de 4-etoxi-5-yodopiridin-2-ol (4,2 g, 13,47 mmol, rendimiento 11%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,6): RMN H¹ (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,70 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,10 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z*: 265,9 (M+H).

Etapa 4: 2-(Benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina



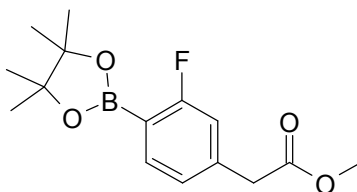
10 A una mezcla de 4-etoxi-5-yodopiridin-2-ol (3,7 g, 13,96 mmol) en THF (10 mL) se le añadió (bromometil)benceno (2,87 g, 16,75 mmol) y carbonato de plata (7,70 g, 27,9 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h. El residuo de reacción se filtró después y el producto filtrado se concentró. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL x 2). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 5:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) se combinaron y concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 2-(benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina (4,2 g, 10,64 mmol, rendimiento 76%). RMN H¹ (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,25 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,16 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 356,0 (M+H).

Etapa 5: 2-(4-Bromo-3-fluorofenil)acetato de metilo



20 A una mezcla de ácido 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acético (5 g, 21,46 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió SOCl₂ (1,879 mL, 25,7 mmol) y DMF (0,166 mL, 2,146 mmol). A continuación la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla se concentró y se extrajo con EA (100 mL x 2) y se lavó con NaHCO₃ (100 mL) para producir la capa orgánica. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir un aceite de color pardo de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acetato de metilo (5 g, 17,20 mmol, rendimiento 80%): RMN H¹ (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 1,6, 9,6 Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,65 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 249,0 (M+H+2).

Etapa 6: 2-(3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo

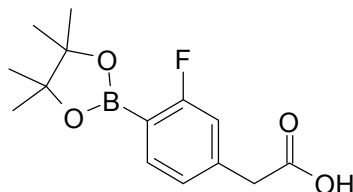


30 A una mezcla de 2-(4-bromo-3-fluorofenil)acetato de metilo (5 g, 20,24 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,65 g, 22,26 mmol), KOAc (3,97 g, 40,5 mmol) y PdCl₂(dppf)

(1,481 g, 2,024 mmol). La suspensión resultante se agitó a 110°C durante 16 h en nitrógeno. La mezcla se filtró después y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 5:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5:1, $R_f = 0,6$) se combinaron y concentraron para producir un aceite de color amarillo de 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (6 g, 16,32 mmol, rendimiento 81%): RMN H^1 (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,66-7,58 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,67 (s, 5H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS m/z 295,1 (M+H).

5

Etapa 7: Ácido 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético

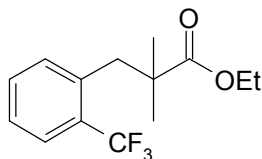


A una mezcla de 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (5 g, 17 mmol) en THF (30 mL) y agua (30 mL) se le añadió LiOH·H₂O (3,57 g, 85 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. A continuación el residuo de reacción se concentró, se diluyó con EA (200 mL) y se añadió HCl acuoso. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 2:1, $R_f = 0,6$). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 2:1, $R_f = 0,6$) se combinaron y concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de ácido 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético (5 g, 14,28 mmol, rendimiento 84%): RMN H^1 (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 1,37 (s, 12H); ES-LCMS m/z 281,1 (M+H).

10

15

Etapa 8: 2,2-Dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



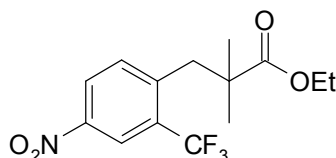
A una mezcla de diisopropilamina (8,00 mL, 57,1 mmol) en THF (300 mL) enfriada a 0°C, se le añadió gota a gota *n*-BuLi (24,60 mL, 61,5 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Después la mezcla se enfrió a -30°C y se añadió una disolución de isobutirato de etilo (6,12 g, 52,7 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se agitó a -30°C durante 1 h. A la mezcla se le añadió una disolución de 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benzoceno (10,5 g, 43,9 mmol) en THF (5 mL) a -30°C. La mezcla completa se agitó a -30°C durante 3 h y después se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se sofocó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 200:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 10:1, $R_f = 0,6$) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (10 g, 35,3 mmol, rendimiento 80%): RMN H^1 (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,17 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,18 (s, 6H); ES-LCMS m/z 275 (M+H).

20

25

30

Etapa 9: 2,2-Dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo

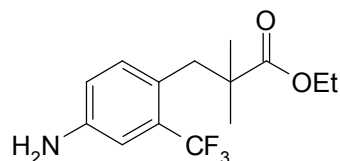


A una disolución de 2,2-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (10 g, 36,5 mmol) en H₂SO₄ (5 mL, 94 mmol) enfriada a 0°C se le añadió nitroperoxoácido de potasio (4,05 g, 40,1 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla se vertió en agua con hielo y a continuación se extrajo con DCM (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para producir un sólido de color amarillo de 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (8,5 g, 24,54 mmol, rendimiento 67%): RMN H^1 (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,59 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,97-5,83 (m, 2H); ES-LCMS m/z 320 (M+H).

35

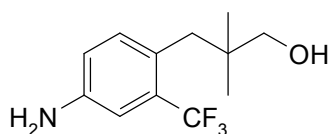
40

Etapa 10: 3-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo



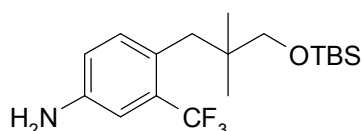
Una mezcla de reacción de etilo 2,2-dimetil-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de (8,5 g, 26,6 mmol) y Pd/C (0,283 g, 2,66 mmol) en MeOH (50 mL) se hidrogenó utilizando un aparato H-cube (ajustes: 50°C, 3,52 kg/cm², 24 h). La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 10:1). Todas las fracciones que se encontraron que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,4) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color blanquecino de 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (7 g, 22,42 mmol, rendimiento 84%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,15 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (s, 6H); ES-LCMS m/z 290 (M+H).

Etapa 11: 3-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol



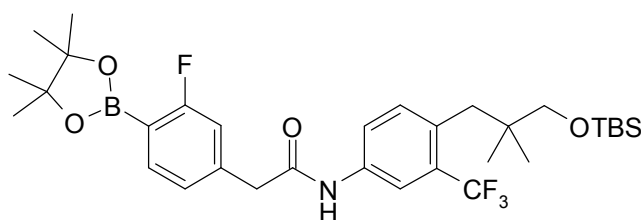
A una mezcla de etilo 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de (2 g, 6,91 mmol) en THF (200 mL) se le añadió LAH (0,525 g, 13,83 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 h. La mezcla se sofocó con una disolución acuosa al 15% de NaOH (10 mL). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 8:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,35) se combinaron y concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol (1,1 g, 4,45 mmol, rendimiento 64%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃Cl) δ: 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,67 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 0,84 (s, 6H); ES-LCMS m/z 248 (M+H).

Etapa 12: 4-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)anilina



A una mezcla de 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol (300 mg, 1,213 mmol) en DCM (150 mL) se le añadió imidazol (124 mg, 1,820 mmol) y TBSCl (219 mg, 1,456 mmol). A continuación la mezcla se agitó a 25°C durante 5 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 2:1, R_f = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de 4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)anilina (350 mg, 0,930 mmol, rendimiento 77%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,62 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,73 (s, 6H), 0,00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 362 (M+H).

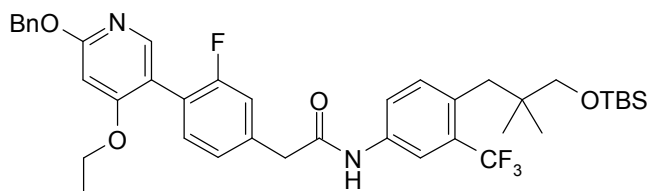
Etapa 13: N-(4-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida



A una disolución de ácido 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético (5 g, 17,85 mmol) en DCM (100 mL) se le añadieron 4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)anilina (7,10 g, 19,64 mmol), DIEA (6,24 mL, 35,7 mmol) y HATU (8,14 g, 21,42 mmol). La disolución se agitó a 25°C durante 16 h. A

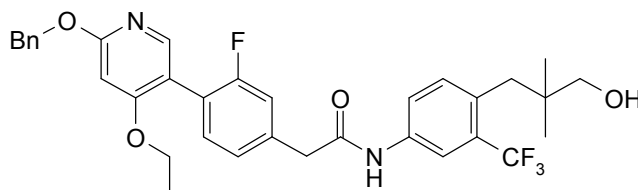
continuación la mezcla de reacción se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 8:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 8:1, $R_f = 0,6$) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color blanco de *N*-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (10 g, 12,83 mmol, rendimiento 72%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,99 (dd, $J = 4,8, 10,0$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,11 (s, 12H), 0,86 (s, 9H), 0,73 (s, 6H), 0,00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 624,2 (M+H).

Etapa 14: 2-(4-(6-(Benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



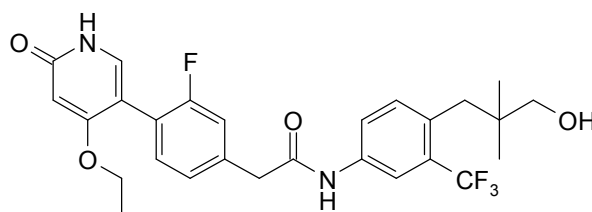
A una mezcla de 2-(benciloxi)-4-etoxi-5-yodopiridina (3,2 g, 9,01 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) y agua (20 mL) se le añadieron *N*-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (6,18 g, 9,91 mmol), Cs_2CO_3 (5,87 g, 18,02 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (0,659 g, 0,901 mmol). La mezcla se agitó en nitrógeno a $110^\circ C$ durante 16 h. A continuación el residuo de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 5:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5:1, $R_f = 0,6$) se combinaron y concentraron para producir un aceite de color amarillo claro de 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (4,2 g, 5,21 mmol, rendimiento 58%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,85 (s, 6H), 0,12 (s, 6H); ES-LCMS m/z 725,2 (M+H).

Etapa 15: 2-(4-(6-(Benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida



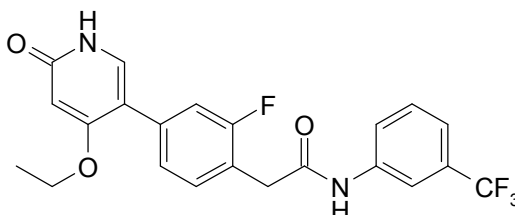
A una mezcla de 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (4,5 g, 4,83 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió TFA (4,46 mL, 57,9 mmol). La mezcla se agitó a $25^\circ C$ durante 2 h. A continuación el residuo de reacción se concentró, se añadió a MeCN (50 mL), se alcalinizó con NH_4OH y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 1:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 1:1, $R_f = 0,6$) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (4,2 g, 4,19 mmol, rendimiento 87%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,14-4,11 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,86 (s, 6H); ES-LCMS m/z 611,2 (M+H).

Etapa 16: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida

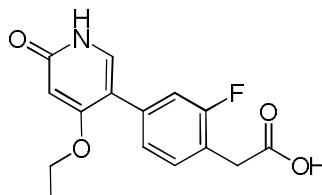


A una mezcla de 2-(4-(6-(benciloxi)-4-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (4,2 g, 6,88 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió Pd/C (10%, 420 mg). La mezcla se agitó en H₂ a 25°C durante 16 h. A continuación el residuo de reacción se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H₂O como eluyentes, condiciones ácidas) para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida (2000,18 mg, 3,84 mmol, rendimiento 61%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,6): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 521,2 (M+H).

10 Ejemplo 33: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida

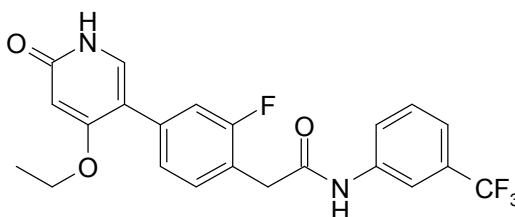


Etapa 1: Ácido 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acético



15 A una disolución de ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (0,5 g, 1,215 mmol) en MeOH (10 mL) agitada en nitrógeno a 20°C se le añadió Pd/C (0,013 g, 0,122 mmol) en una carga. La mezcla de reacción se hizo reaccionar con un balón de H₂ a 20°C durante 12 h. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío para producir el ácido 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acético bruto (0,4 g, 1,373 mmol). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,2): RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32-7,15 (m, 4H), 5,78 (s, 1H), 4,01-4,00 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,26-1,23 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 292 (M+H).

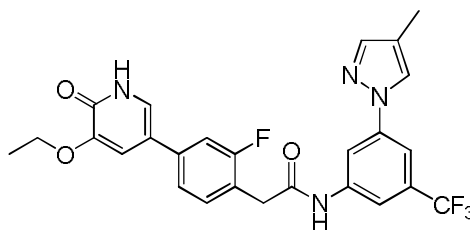
20 Etapa 2: 2-(4-(4-Etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida



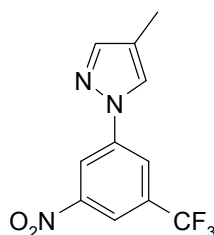
25 Una disolución de ácido 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (80 mg, 0,275 mmol), 3-(trifluorometil)anilina (44,3 mg, 0,275 mmol), HATU (125 mg, 0,330 mmol) y DIEA (0,048 mL, 0,275 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a rt durante 5 h. Después de que el análisis de LCMS mostró que había desaparecido la sustancia de partida, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad para producir un producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para producir el producto puro de 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida (14,56 mg, 0,032 mmol, rendimiento 12%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 8,03 (s ancho, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,24-4,19 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS: *m/z* 435,1 (M+H).

30

Ejemplo 34: Hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida



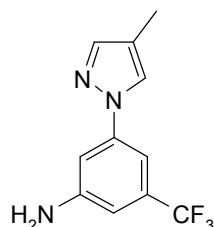
Etapa 1: 4-Metil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol



5

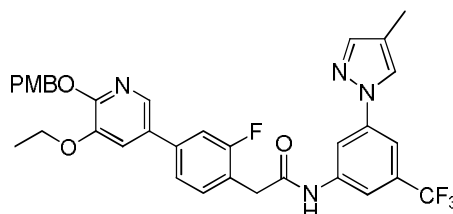
A una disolución de 1-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (500 mg, 2,391 mmol) y K_2CO_3 (496 mg, 3,59 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió 4-metil-1*H*-pirazol (196 mg, 2,391 mmol) en una porción. A continuación la mezcla agitada en N_2 se calentó a 110°C y se hizo reaccionar durante 15 h. El análisis mediante LCMS mostró que desaparecía la sustancia de partida. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en DCM (60 mL) y se lavó con H_2O (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir una sustancia bruta que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 10/1 a 5/1) para proporcionar el producto puro de 4-metil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol (500 mg, 1,678 mmol, rendimiento 70,2%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD): δ 8,83 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 2,18 (s, 3H). ES-LCMS: m/z 272,2 (M+H).

15 Etapa 2: 3-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina



A una disolución de 4-metil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol (560 mg, 2,065 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (21,98 mg, 0,206 mmol) en una porción. A continuación la mezcla se agitó en H_2 durante 12 h. El análisis mediante LCMS mostró que desaparecía la sustancia de partida. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y la torta del filtro se lavó con MeOH (2 mL). Los productos filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para producir un producto bruto, que se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 5/1, R_f = 0,25) para proporcionar el producto puro de 3-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (280 mg, 1,158 mmol, rendimiento 56,1%). RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD): δ 7,96 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,15 (s, 3H). ES-LCMS: m/z 242,1 (M+H).

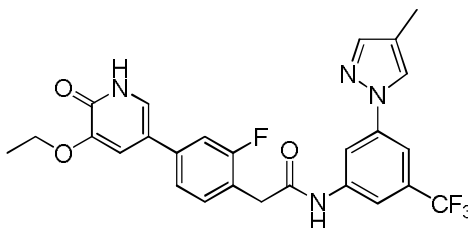
25 Etapa 3: 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida



A una disolución de 3-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (160 mg, 0,663 mmol) y ácido 2-(4-(5-etoxi-6-

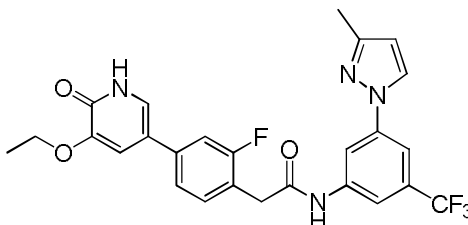
((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (274 mg, 0,663 mmol) en piridina (8 mL) se le añadió T₃P[®] (2111 mg, 3,32 mmol) en porciones. A continuación la mezcla se agitó a 16°C durante 1 h. El análisis mediante LCMS mostró que desaparecía la sustancia de partida. Se añadieron gota a gota 10 mL de agua a la disolución de reacción y a continuación la mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (20 mL) y se secó a vacío para proporcionar el producto puro de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (200 mg, 0,263 mmol, rendimiento 39,7%). RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 3H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 3H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ES-LCMS: m/z 635,1 (M+H).

10 Etapa 4: Hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

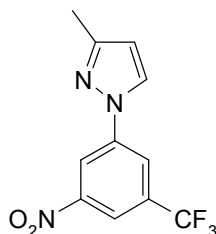


15 Una disolución de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (160 mg, 0,252 mmol) en TFA (8 mL, 10,38 mmol) se agitó a 16°C durante 1 h. El análisis mediante LCMS mostró que desaparecía la sustancia de partida. El disolvente se eliminó a vacío. A continuación la sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (Aparato: DB/Columna: ASB C₁₈ 150*25mm/Fase móvil A: Agua + HCl al 0,1%/Fase móvil B: MeCN/Velocidad de flujo: 25 mL/min/Descripción del perfil de gradiente: 53-83(B%) para proporcionar el producto puro de hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (15,92 mg, 0,029 mmol, rendimiento 11,46%). RMN H¹ (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8,22 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 3H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ES-LCMS: m/z 515,2 (M+H).

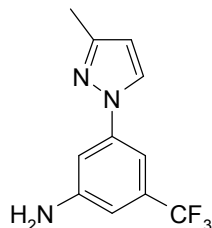
Ejemplo 35: Hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida



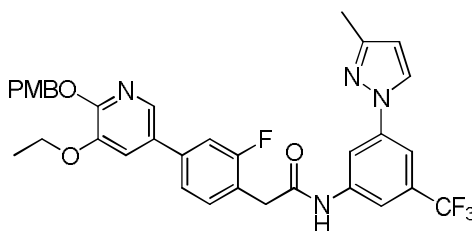
25 Etapa 1: 3-metil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol



30 A una disolución de 1-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (500 mg, 2,391 mmol) y K₂CO₃ (496 mg, 3,59 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió 3-metil-1H-pirazol (196 mg, 2,391 mmol) en una porción. A continuación la mezcla agitada en N₂ se calentó a 110°C y se hizo reaccionar durante 15 h. El análisis mediante LCMS mostró que desaparecía la sustancia de partida. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo obtenido se disolvió en DCM (40 mL) y se lavó con H₂O (15 mL) y salmuera (15 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 8/1 a 3/1) para proporcionar el producto puro de 3-metil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (300 mg, 1,007 mmol, rendimiento 42,1%). RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H). ES-LCMS: m/z 272,0 (M+H).

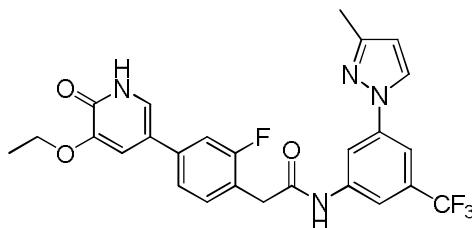
Etapa 2: 3-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina

5 A una disolución de 3-metil-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol (300 mg, 1,106 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (11,77 mg, 0,111 mmol) en una porción. A continuación la mezcla se agitó en H₂ durante 12 h. El análisis mediante LCMS mostró que desaparecía la sustancia de partida. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y la torta del filtro se lavó con MeOH (2 mL). Los productos filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para producir un producto bruto que se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 5/1, R_f = 0,35) para proporcionar el producto puro de 3-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (300 mg, 1,045 mmol, rendimiento 94%). RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 8,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H). ES-LCMS: *m/z* 242,1 (M+H).

Etapa 3: 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

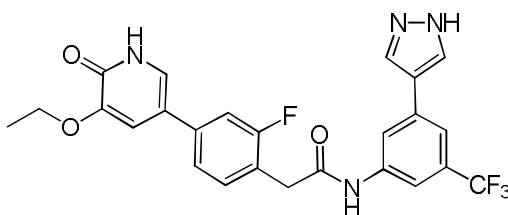
15 A una disolución de 3-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)anilina (250 mg, 1,036 mmol) y ácido 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (429 mg, 1,036 mmol) en piridina (5 mL) se le añadió T₃P® (3298 mg, 5,18 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 16°C durante 1 h. El análisis mediante LCMS mostró que desaparecía la sustancia de partida. Se añadieron gota a gota 10 mL de agua a la disolución de reacción y a continuación la mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (20 mL) y se secó a vacío para proporcionar el producto puro de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridina-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (280 mg, 0,357 mmol, rendimiento 34,5%). RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). ES-LCMS: *m/z* 635,1 (M+H).

25 Etapa 4: Hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

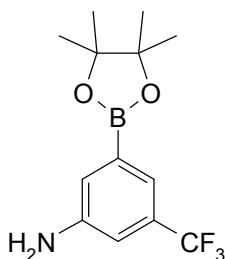


30 Una disolución de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (220 mg, 0,347 mmol) en TFA (8 mL, 10,38 mmol) se agitó a 16°C durante 1 h. El análisis mediante LCMS mostró que desaparecía la sustancia de partida. El disolvente se eliminó a vacío. A continuación la sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (Aparato: DB / Columna: ASB C₁₈ 150*25 mm / Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1% / Fase móvil B: MeCN / Velocidad de flujo: 25 mL/min / Descripción del Perfil de Gradiente: 53-83 (B%) para proporcionar el producto puro de hidrocloreto de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (113 mg, 0,197 mmol, rendimiento 56,8%). RMN H¹ (400 MHz, MeOD-*d*₄): δ 8,24 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 3H), 6,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,21-4,16 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ES-LCMS: *m/z* 515,2 (M+H).

Ejemplo 36: Hidrocloruro de *N*-(3-(1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



Etapas 1: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)anilina

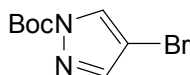


5

A una mezcla de 3-bromo-5-(trifluorometil)anilina (1 g, 4,17 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,164 g, 4,58 mmol), PdCl₂(dppf) (0,305 g, 0,417 mmol) y Cs₂CO₃ (2,71 g, 8,33 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 h en N₂. La mezcla se filtró y se concentró, que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 5:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,8) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)anilina (800 mg, 2,369 mmol, rendimiento 56,9%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 1,37 (s, 12H). ES-LCMS *m/z* 287,9 (M+H).

10

Etapas 2: 4-Bromo-1*H*-pirazolo-1-carboxilato de *tert*-butilo

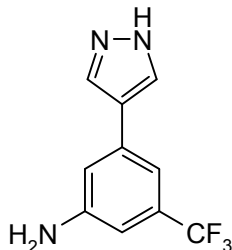


15

A una mezcla de 4-bromo-1*H*-pirazol (500 mg, 3,40 mmol) en DCM (10 mL) se le añadieron Boc₂O (0,790 mL, 3,40 mmol) y Et₃N (0,948 mL, 6,80 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar 4-bromo-1*H*-pirazolo-1-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 2,91 mmol, rendimiento 86%). TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,6): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 1,63 (s, 9H). ES-LCMS *m/z* 148,0 (M-Boc+H).

20

Etapas 3: 3-(1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)anilina

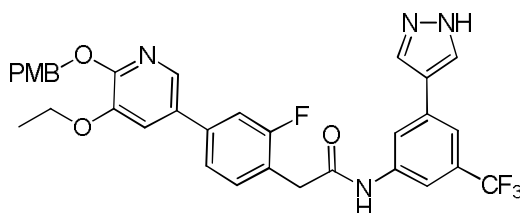


25

A una mezcla de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)anilina (500 mg, 1,742 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) y agua (3 mL) se le añadieron 4-bromo-1*H*-pirazolo-1-carboxilato de *tert*-butilo (473 mg, 1,916 mmol), PdCl₂(dppf) (127 mg, 0,174 mmol) y Cs₂CO₃ (1135 mg, 3,48 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h en N₂. La mezcla se filtró y se concentró, que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 1:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,2) se combinaron y concentraron. A continuación el residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0,6) para producir un sólido de color amarillo de 3-(1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)anilina (8 mg, 0,030 mmol, rendimiento 1,7%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,78 (s, 1H). ES-LCMS *m/z* 228,1 (M+H).

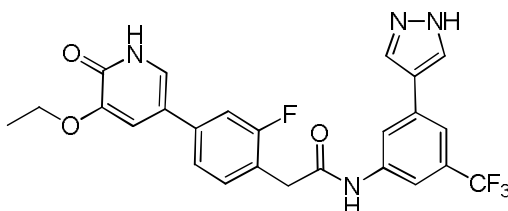
30

Etapas 4: *N*-(3-(1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

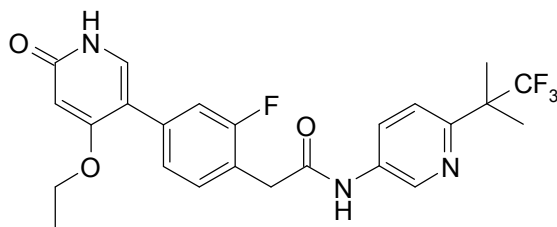


- 5 A una mezcla de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (15 mg, 0,036 mmol) en piridina (3 mL) se le añadieron 3-(1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)anilina (8,28 mg, 0,036 mmol) y T₃P[®] (solvato en EA) (0,5 mL, 0,036 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se añadió a agua y se concentró para proporcionar *N*-(3-(1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (50 mg, 0,024 mmol, rendimiento 66,3%). TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0,5): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,32-7,30 (m, 4H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ES-LCMS *m/z* 621,2 (M+H).
- 10

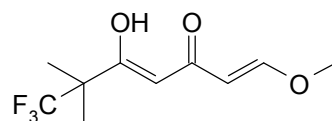
Etapas 5: Hidrocloruro de *N*-(3-(1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



- 15 A una mezcla de *N*-(3-(1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (50 mg, 0,081 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (1 mL, 12,98 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se concentró y se añadió NH₄OH (0,5 mL). A continuación el residuo de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: ASB C₁₈ 150*25 mm; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1%; Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Descripción del Perfil de Gradiente: 40-70 (B%)) para producir un sólido de color blanquecino de hidrocloruro de *N*-(3-(1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (6,95 mg, 0,013 mmol, rendimiento 15,9%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 4,15 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ES-LCMS *m/z* 501,2 (M+H). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,2)
- 20
- 25 Ejemplo 37: Hidrocloruro de 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)acetamida



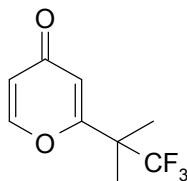
Etapas 1: (1*E*,4*Z*)-7,7,7-trifluoro-5-hidroxi-1-metoxi-6,6-dimetilhepta-1,4-dien-3-ona



- 30 A una mezcla de ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (10 g, 64,1 mmol) en CHCl₃ (100 mL) enfriada a 0°C se le añadió cloruro de oxalilo (7,29 mL, 83 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 70°C durante 4 h. A continuación la mezcla se concentró. A una mezcla de (*E*)-4-metoxibut-3-en-2-ona (12,83 g, 128 mmol) en THF (100 mL) enfriada a -78°C se le añadió LiHMDS (128 mL, 128 mmol) gota a gota en N₂. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. A

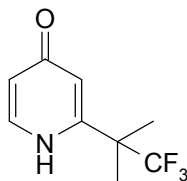
continuación a la mezcla se le añadió una disolución de cloruro de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoilo en THF (100 mL) a -78°C . Se dejó que la mezcla completa se templara a rt a lo largo de 2 h y se sofocó con NH_4Cl (acuoso saturado, 30 mL). El THF se eliminó a vacío. A la mezcla se le añadió H_2O (80 mL) y a continuación se extrajo con EA (100 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 2:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 2:1, $R_f = 0,5$) se combinaron para producir un aceite de color blanquecino de (1*E*,4*Z*)-7,7,7-trifluoro-5-hidroxi-1-metoxi-6,6-dimetilhepta-1,4-dien-3-ona (1 g, 3,36 mmol, rendimiento 5,2%): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 15,90 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,33 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,38 (s, 6H). ES-LCMS m/z 239,1 (M+H).

10 Etapa 2: 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-4*H*-piran-4-ona



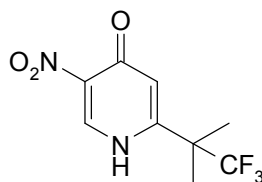
15 A una mezcla de (1*E*,4*Z*)-7,7,7-trifluoro-5-hidroxi-1-metoxi-6,6-dimetilhepta-1,4-dien-3-ona (1 g, 4,20 mmol) en tolueno (5 mL) se le añadió TFA (0,647 mL, 8,40 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. A continuación la mezcla se concentró para proporcionar 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-4*H*-piran-4-ona (800 mg, 3,10 mmol, rendimiento 73,9%). TLC (PE/EA = 1:1, $R_f = 0,2$): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,12 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 2,4, 6,0$ Hz, 1H), 1,53 (s, 6H). ES-LCMS m/z 207,1 (M+H).

Etapa 3: 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4(1*H*)-ona



20 Una mezcla de 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-4*H*-piran-4-ona (800 mg, 3,88 mmol) en NH_4OH (8 mL, 205 mmol) se agitó a 90°C durante 1 h. A continuación la mezcla se concentró, se trituró con MeOH (20 mL) y se filtró. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (DCM/MeOH = 9:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (DCM/MeOH = 9:1, $R_f = 0,2$) se combinaron y concentraron para producir un aceite de color amarillo de 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4(1*H*)-ona (700 mg, 2,90 mmol, rendimiento 74,7%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 2,4, 7,2$ Hz, 1H), 1,60 (s, 6H). ES-LCMS m/z 206,1 (M+H).

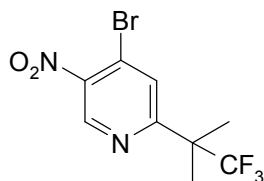
Etapa 4: 5-nitro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4(1*H*)-ona



30 A una mezcla de 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4(1*H*)-ona (300 mg, 1,462 mmol) en H_2SO_4 (8 mL, 150 mmol) se le añadió ácido nítrico (3,27 mL, 73,1 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 15 h. A continuación la mezcla se añadió a agua con hielo y se alcalinizó con una disolución acuosa de NaOH. La mezcla se filtró. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 9:1, $R_f = 0,1$) para producir un sólido de color amarillo claro de 5-nitro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4(1*H*)-ona (100 mg, 0,380 mmol, rendimiento 26,0%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,82 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 1,64 (s, 6H). ES-LCMS m/z 251,1 (M+H).

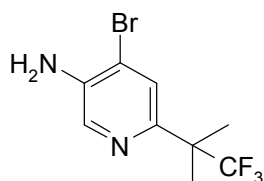
35

Etapa 5: 4-bromo-5-nitro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridina



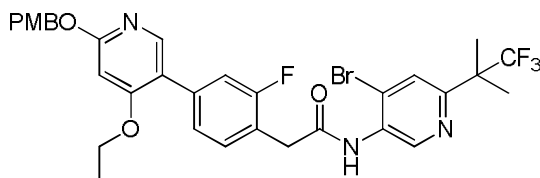
5 A una mezcla de 5-nitro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4(1H)-ona (100 mg, 0,400 mmol) en DCE (10 mL) se le añadió tribromuro de fosforilo (138 mg, 0,480 mmol). La mezcla se agitó a 85°C durante 1 h. A continuación la mezcla se añadió a una disolución acuosa de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EA (50 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 4-bromo-5-nitro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridina (60 mg, 0,096 mmol, rendimiento 24,0%). TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,6): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 8,74 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,54 (s, 6H). ES-LCMS *m/z* 312,9 (M+H).

Etapa 6: 4-bromo-6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-amina



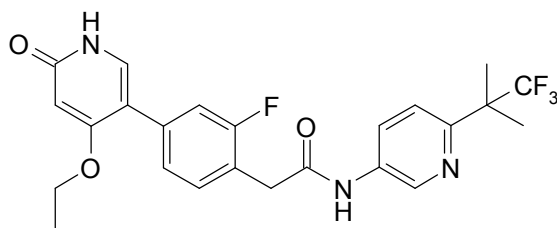
10
15 A una mezcla de 4-bromo-5-nitro-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridina (50 mg, 0,160 mmol) en EtOH (10 mL) se le añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (180 mg, 0,799 mmol). La mezcla se agitó a 85°C durante 16 h. A continuación la mezcla se añadió a una disolución acuosa de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EA (50 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 2:1, R_f = 0,5) para producir un sólido de color amarillo claro de 4-bromo-6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-amina (30 mg, 0,090 mmol, rendimiento 56,4%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 8,05 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 1,56 (s, 6H). ES-LCMS *m/z* 283,1 (M+H).

20 Etapa 7: *N*-(4-bromo-6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)-2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



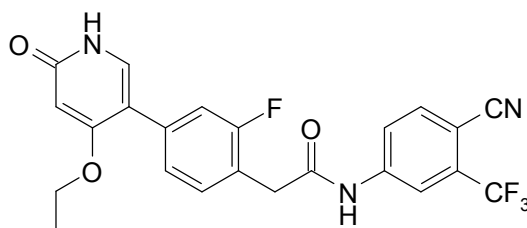
25 A una mezcla de ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (30 mg, 0,073 mmol) en piridina (5 mL) se le añadió 4-bromo-6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-amina (20,64 mg, 0,073 mmol) y T₃P[®] (solvato en EA) (0,5 mL, 0,073 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0,6) para producir un sólido de color amarillo claro de *N*-(4-bromo-6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)-2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (30 mg, 0,038 mmol, rendimiento 51,7%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 8,84 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,16 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).
30 ES-LCMS *m/z* 678,0 (M+H+2).

Etapa 8: Hidrocloruro de 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)acetamida



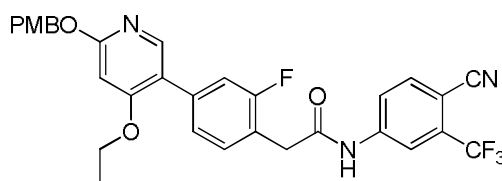
5 A una mezcla de *N*-(4-bromo-6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)-2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (30 mg, 0,044 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió Pd/C (4 mg, 0,038 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 72 h en H₂. La mezcla se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: ASB C₁₈ 150*25 mm; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1%; Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Descripción del Perfil de Gradiente: 45-75 (B%)) para producir un sólido de color blanquecino de hidrocloruro de 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)acetamida (7,91 mg, 0,015 mmol, rendimiento 34,6%). TLC (DCM/MeOH = 9:1, R_f = 0,2):
 10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,25 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,69 (s, 6H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ES-LCMS *m/z* 478,1 (M+H).

Ejemplo 38: *N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



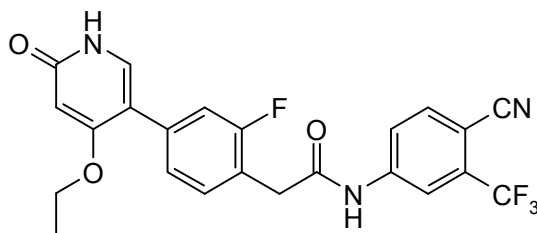
15

Etapa 1: *N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



20 A una disolución de ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (1 g, 2,431 mmol) y 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,452 g, 2,431 mmol) en piridina (3,93 mL, 48,6 mmol) se le añadió T₃P[®] (4,64 g, 7,29 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a rt durante 0,5 h. La reacción se sofocó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 5). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (PE/EA=5/1, R_f = 0,6) proporcionó *N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (870 mg, 1,351 mmol, rendimiento 55,6%).
 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-*d*): δ 8,02 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,45 (m, 5H), 6,93 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,33 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4,09 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 5H), 1,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); LCMS (*m/z*): 580,0 (M+H).

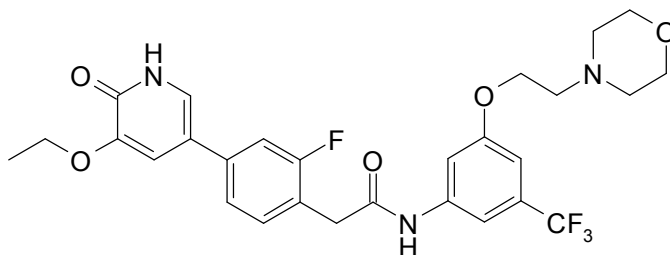
Etapa 2: *N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



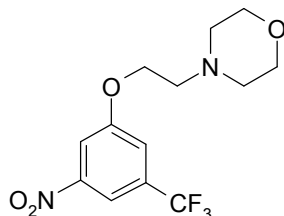
A una disolución de *N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridina-3-il)-2-

5 fluorofenil)acetamida (870 mg, 1,501 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (1,157 mL, 15,01 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a rt durante 1 h. La mezcla se alcalinizó con NH₄OH (5 mL, 20%) a pH=8, se filtró para producir un sólido, que se lavó con H₂O (5 mL) y se secó para proporcionar el producto *N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (462,91 mg, 0,973 mmol, rendimiento 64,8%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (s, 1H), 7,96-8,05 (m, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H): LCMS (*m/z*): 459,9 (M+H).

Ejemplo 39: 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

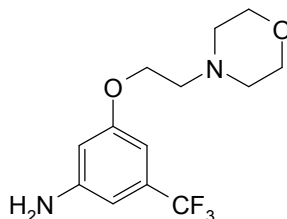


10 Etapa 1: 4-(2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etil)morfolina



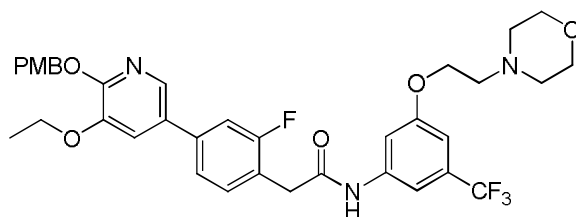
15 Una mezcla de 1-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (800 mg, 3,83 mmol), 2-morfolinoetanol (552 mg, 4,21 mmol) y K₂CO₃ (1586 mg, 11,48 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 90°C durante 10 h. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió DCM (150 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min y a continuación se filtró. El producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 10:1~5:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo de 4-(2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etil)morfolina (600 mg, 1,780 mmol, rendimiento 46,5%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,16 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,72-3,63 (m, 4H), 2,79 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,58-2,47 (m, 4H). ES-LCMS *m/z*: 321 (M+H).

20 Etapa 2: 3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)anilina



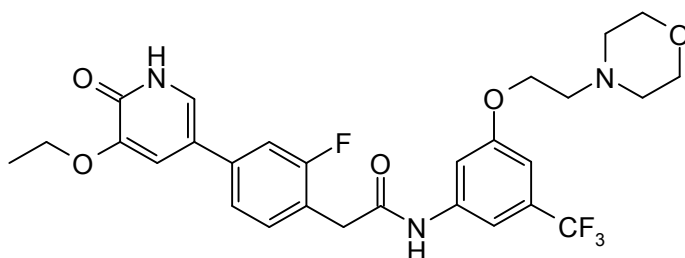
25 A una mezcla de 4-(2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etil)morfolina (600 mg, 1,873 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió Pd/C (19,94 mg, 0,187 mmol) en N₂. La mezcla se agitó en H₂ a 25°C durante 5 h. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró para producir un aceite de color amarillo de 3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)anilina (500 mg, 1,490 mmol, rendimiento 80%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): δ 6,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,76-3,66 (m, 4H), 2,78 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,57 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H). ES-LCMS *m/z*: 291 (M+H).

Etapa 3: 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(2-morfolino-etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida



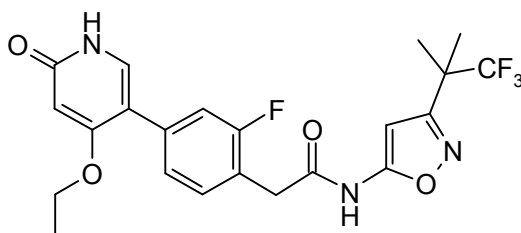
5 A una mezcla de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (70,9 mg, 0,172 mmol) y 3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)anilina (50 mg, 0,172 mmol) en piridina (5 mL) se le añadió T₃P[®] (50% en EA, 0,3 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se sofocó con agua fría (20 mL), se extrajo con DCM/MeOH (10:1, v/v, 20 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir un sólido de color blanquecino de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (80 mg, 0,111 mmol, rendimiento 64,5%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 6H), 6,95-6,88 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73-3,66 (m, 4H), 2,81 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,59 (d, J = 4,2 Hz, 4H), 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H). ES-LCMS m/z: 684 (M+H).

Etapa 4: 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

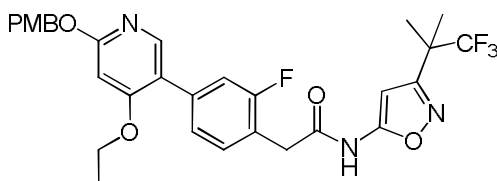


15 Una mezcla de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (80 mg, 0,117 mmol) y TFA (10 mL, 10% en DCM) se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se concentró. Al residuo se le añadió NH₃ (6 mol/L en MeOH, 1 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0,4) para producir un sólido de color blanquecino de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (35,72 mg, 0,061 mmol, rendimiento 51,7%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,23 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,11 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,78-3,69 (m, 4H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,80-2,79 (m, 4H), 1,45 (t, J = 6,8 Hz, 3H). ES-LCMS m/z: 564 (M+H).

25 Ejemplo 40: 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida

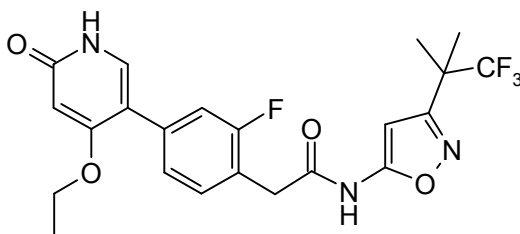


Etapa 1: 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida



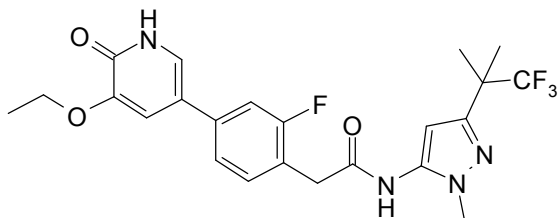
5 A una mezcla de ácido 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (1,060 g, 2,58 mmol) y 3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-amina (0,5 g, 2,58 mmol) en piridina (20 mL) se le añadió T₃P[®] (50% en EA, 5 mL, 2,58 mmol) gota a gota y se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua fría agitando (100 mL). La mezcla se agitó durante 0,5 h y se dejó estar durante 10 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con H₂O (200 mL x 3) y TBME (200 mL x 2) y se secó a vacío para producir un sólido de color blanquecino 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (1,5 g, 2,298 mmol, rendimiento 89%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 7,96 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,28 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,12 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H). ES-LCMS m/z: 588 (M+H).

Etapa 2: 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida

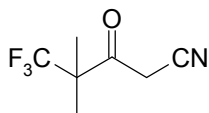


15 A una suspensión de 2-(4-(4-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (1,5 g, 2,55 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió TFA (2 mL, 26,9 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se concentró después. Al residuo se le añadió H₂O (50 mL) gota a gota y a continuación se neutralizó con una disolución saturada de Na₂CO₃ para ajustar el pH = 7,5. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O (50 mL x 3) y se secó a vacío. Al sólido se le añadió PE/EA (3:1, v/v, 30 mL) y se agitó durante 0,5 h. El sólido se filtró, se lavó con PE/EA (3:1, v/v, 30 mL x 2). El sólido se volvió a disolver en DCM/MeOH (20:1, v/v, 50 mL) y a continuación se concentró a vacío hasta una cantidad mínima de disolvente (aproximadamente 10 mL). El sólido se filtró, se lavó con CH₃CN (10 mL x 2) y se secó a vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM/MeOH (10:1, v/v, 50 mL) y se concentró a vacío para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida (440 mg, 0,938 mmol, rendimiento 36,7%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD): δ 7,39-7,36 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,11 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H). ES-LCMS m/z: 468 (M+H); informe analítico de CHN: promedio (%): N: 8,717; C: 55,32; H: 4,672.

30 Ejemplo 41: Hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(1-metil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-5-il)acetamida

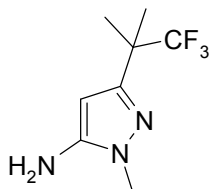


Etapa 1: 5,5,5-Trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo



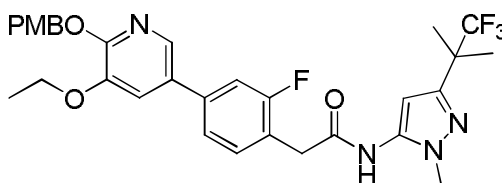
5 A una mezcla de acetonitrilo (3,22 g, 44,1 mmol) en THF (60 mL) a -78°C se le añadió *n*-BuLi (17,63 mL, 44,1 mmol). La mezcla se agitó a -30°C durante 0,5 h. A continuación a la mezcla se le añadió 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato de metilo (5 g, 29,4 mmol) gota a gota. A continuación la mezcla se agitó durante otra hora. La mezcla se sofocó con una disolución saturada de NH_4Cl (50 mL), y se extrajo con EA (100 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir un aceite de color amarillo de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (3 g, 16,75 mmol, rendimiento 57,0%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 3,75 (s, 2H), 1,40 (s, 6H).

Etapa 2: 1-Metil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina



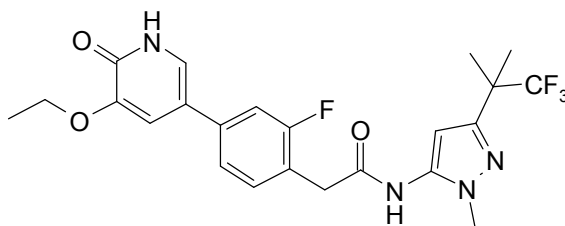
10 A una mezcla de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrilo (1 g, 5,58 mmol) en EtOH (10 mL) se le añadieron metilhidrazina (3,33 g, 28,9 mmol) y HCl concentrado (0,5 mL). Después la mezcla se agitó a 100°C durante 18 h. A continuación la mezcla se concentró para producir el residuo que se distribuyó entre DCM (20 mL) y H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EA al 40%: PE al 60%, columna de sílice de 12 g). Todas las fracciones que se encontró que contenían
15 producto mediante TLC (EA : PE = 1:2, R_f = 0,2) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color blanco de 1-metil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (500 mg, 2,293 mmol, rendimiento 41,1%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 5,48 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 1,42 (s, 6H). ES-LCMS m/z 208 (M+H).

Etapa 3: 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(1-metil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida



20 A una mezcla de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (150 mg, 0,365 mmol), 1-metil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (83 mg, 0,401 mmol) en piridina (3 mL) se le añadió $\text{T}_3\text{P}^{\text{®}}$ (solvato en EA) (0,3 mL, 0,365 mmol) a 25°C . A continuación la mezcla se agitó durante 2 h, la mezcla se concentró para producir el residuo que se distribuyó entre DCM (20 mL) y H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(1-metil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida (150 mg, 0,225 mmol, rendimiento 61,7%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H),
30 3,78 (s, 3H), 3,72-3,67 (m, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ES-LCMS m/z 601 (M+H).

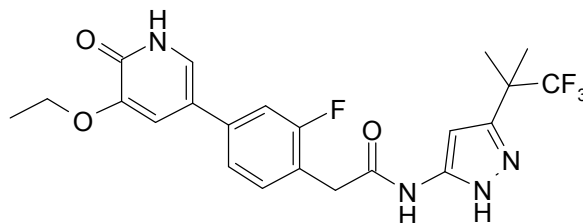
Etapa 4: Hidrocloruro 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(1-metil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida



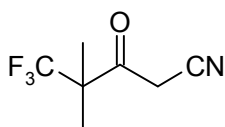
35 Una mezcla de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(1-metil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida (150 mg, 0,250 mmol) en TFA*DCM (solvato) (10 mL, 10%) se agitó durante 0,5 h a 25°C . A continuación la mezcla se concentró para producir el residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: ASB C₁₈ 150*25 mm / Fase móvil A: Agua (Agua + HCl al 0,1%) / Fase móvil B: Acetonitrilo/Gradiente: 37-67(B%) / Velocidad de flujo: 25 mL/min / Tiempo de migración: 15 min) para producir

hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(1-metil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida (83,1 mg, 0,160 mmol, rendimiento 63,9%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48-7,41 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,15 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,50 - 1,45 (m, 3H). ES-LCMS m/z 481 (M+H).

- 5 Ejemplo 42: Hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida

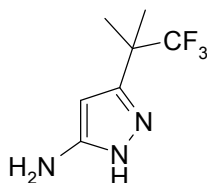


Etapa 1: 5,5,5-Trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo



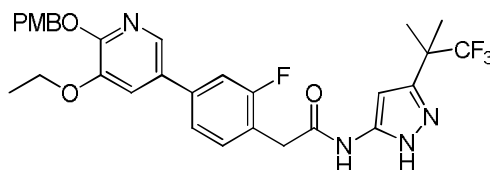
- 10 A una mezcla de acetonitrilo (3,22 g, 44,1 mmol) en THF (60 mL) a -78°C se le añadió *n*-BuLi (17,63 mL, 44,1 mmol, 2,5 mol/L). La mezcla se agitó a -30°C durante 0,5 h. A continuación a la mezcla se le añadió 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoato de metilo (5 g, 29,4 mmol) gota a gota. A continuación la mezcla se agitó durante otra hora. La mezcla se sofocó con una disolución saturada de NH_4Cl (50 mL), se extrajo con EA (100 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir un producto bruto en forma de un aceite de color amarillo de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (3 g, 16,75 mmol, rendimiento 57,0%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,75 (s, 2H), 1,40 (s., 6H).

Etapa 2: 3-(1,1,1-Trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina



- 20 A una mezcla de 5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-3-oxopentanitrilo (2 g, 11,16 mmol) en EtOH (10 mL) se le añadió hidrazina (1,263 g, 33,5 mmol) y HCl concentrado (0,5 mL). A continuación la mezcla se agitó a 100°C durante 18 h. A continuación la mezcla se concentró para producir el residuo que se distribuyó entre DCM (20 mL) y H_2O (10 mL), y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (100% EA, columna de sílice de 12 g). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (EA, $R_f = 0,3$) se combinaron y concentraron para producir un aceite de color blanquecino de 3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (500 mg, 2,459 mmol, rendimiento 22,03%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,58 (s, 1H), 1,47 (s, 6H). ES-LCMS m/z 194 (M+H).

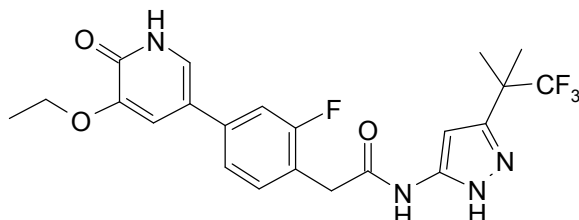
Etapa 3: 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida



- 30 A una mezcla de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (100 mg, 0,243 mmol) y 3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-amina (51,6 mg, 0,267 mmol) en piridina (3 mL) se le añadió T_3P° (solvato en EA) (0,3 mL, 0,243 mmol) a 25°C . A continuación la mezcla se agitó durante 2 h, la mezcla se concentró para producir un residuo que se distribuyó entre DCM (20 mL) y H_2O (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Los

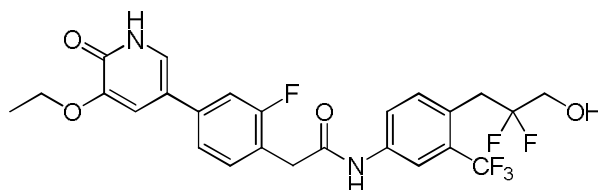
extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir un sólido de color blanco de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-5-il)acetamida (100 mg, 0,102 mmol, rendimiento 42,1%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,33 (m, 6H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,63 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 9H). ES-LCMS *m/z* 587 (M+H).

Etapa 4: Hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-5-il)acetamida

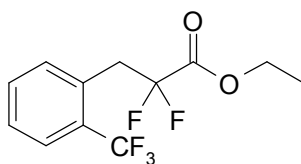


Una mezcla de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-5-il)acetamida (100 mg, 0,170 mmol) en TFA•DCM (solvato) (10 mL, 10%) se agitó durante 0,5 h a 25°C. A continuación la mezcla se concentró para producir un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: ASB C₁₈ 150*25 mm / Fase móvil A: Agua(Agua + HCl al 0,1%) / Fase móvil B: Acetonitrilo / Gradiente: 33-63 (B%) / Velocidad de flujo: 25 mL/min / Tiempo de migración: 15 min) para producir un sólido de color blanco de hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-5-il)acetamida (43,33 mg, 0,084 mmol, rendimiento 49,2%): RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,81 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 5H), 7,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,03 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). ES-LCMS *m/z* 467 (M+H).

Ejemplo 43: N-(4-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

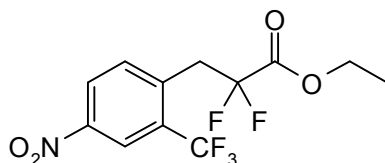


Etapa 1: 2,2-Difluoro-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



A una mezcla de 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno (0,5 g, 2,092 mmol) en DMSO (10 mL) se le añadió 2,2-difluoro-2-yodoacetato de etilo (0,410 mL, 2,000 mmol) y cobre (0,439 g, 6,90 mmol) a rt. La mezcla se agitó a 20°C durante 10 h. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con salmuera, y la capa orgánica se concentró para producir 2,2-difluoro-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (320 mg, 0,981 mmol, rendimiento 46,9%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60-7,45 (m, 3H), 4,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (t, *J* = 16,9 Hz, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

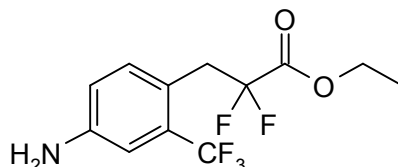
Etapa 2: 2,2-Difluoro-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo



A una mezcla de 2,2-difluoro-3-(2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (250 mg, 0,886 mmol) en H₂SO₄ (5 mL) se le añadió nitroperoxoácido de potasio (99 mg, 0,974 mmol) a rt. La mezcla se agitó a 20°C durante 2 h. La TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se vertió en agua con hielo. La mezcla se

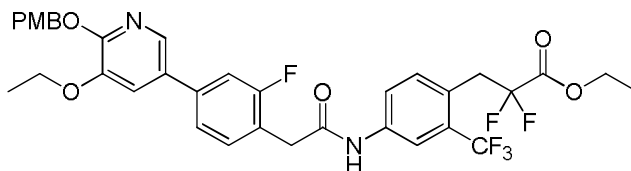
extrajo con EA (10 mL x 3) y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró para producir 2,2-difluoro-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (230 mg, 0,643 mmol, rendimiento 72,6%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8,56 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,48 (dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,31 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,80 (t, $J = 17,0$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

5 Etapa 3: 3-(4-Amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoropropanoato de etilo



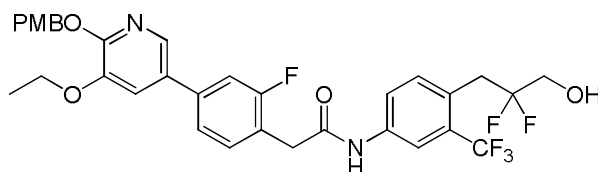
10 A una mezcla de 2,2-difluoro-3-(4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo (220 mg, 0,672 mmol) en MeOH (10mL) se le añadió Pd/C (71,6 mg, 0,672 mmol) en N_2 . La mezcla se agitó después en una atmósfera de H_2 durante 1 h. La LCMS y la TLC (PE/EA = 5:1, $R_f = 0,3$) mostraron que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para producir 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoropropanoato de etilo (190 mg, 0,573 mmol, rendimiento 85%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7,15 (s, 1H), 6,97 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 4,24 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 16,8$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ES-LCMS m/z 298 (M+H).

15 Etapa 4: 3-(4-(2-(4-(5-Etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoropropanoato de etilo



20 A una mezcla de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (150 mg, 0,365 mmol) en piridina (2 mL) se le añadieron 3-(4-amino-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoropropanoato de etilo (108 mg, 0,365 mmol) y T_3P° (solvato en EA) (464 mg, 0,729 mmol). La mezcla se agitó a $20^{\circ}C$ durante 1 h. La LCMS y la TLC (PE/EA = 1:1, $R_f = 0,5$) mostraron que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró y a continuación se purificó mediante TLC (PE/EA = 1:1, $R_f = 0,5$) para producir 3-(4-(2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoropropanoato de etilo (120 mg, 0,150 mmol, rendimiento 41,2%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8,08-8,02 (m, 1H), 7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54-7,33 (m, 7H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,26 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,13 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,63-3,52 (m, 2H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 691 (M+H).

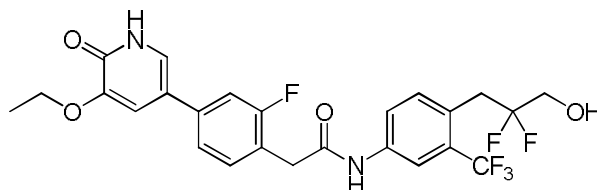
25 Etapa 5: N-(4-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



30 A una mezcla de 3-(4-(2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)fenil)-2,2-difluoropropanoato de etilo (100 mg, 0,145 mmol) en THF (5 mL) se le añadió LAH (5,50 mg, 0,145 mmol) a $0^{\circ}C$. La mezcla se agitó durante 1 h. La LCMS y la TLC (PE/EA = 1:1, $R_f = 0,2$) mostraron que la reacción había finalizado. La reacción se sofocó mediante agua (0,3 mL). La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró para producir N-(4-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (80 mg, 0,104 mmol, rendimiento 71,6%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8,01 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47-7,27 (m, 6H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,22-4,11 (m, 2H), 3,82-3,75 (m, 3H), 3,67 (t, $J = 13,0$ Hz, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ES-LCMS m/z 649 (M+H).

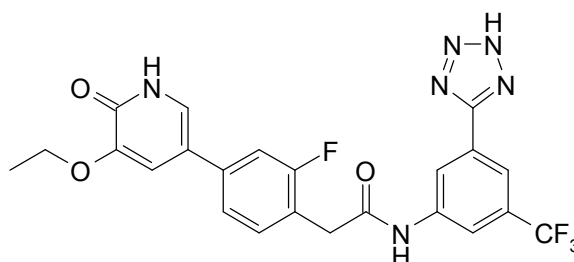
35

Etapa 6: *N*-(4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

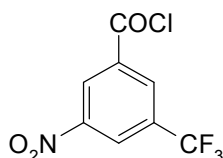


5 A una mezcla de *N*-(4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (50 mg, 0,077 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TFA (0,012 mL, 0,154 mmol). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró para producir un producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: ASB C₁₈ 150*25 mm; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1%; Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Descripción del Perfil de Gradiente: 26-56 (B%)) para producir *N*-(4-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (16,72 mg, 0,032 mmol, rendimiento 41,0%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,68 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,41 (t, *J* = 17,1 Hz, 2H), 1,45 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). ES-LCMS *m/z* 529(M+H).

15 Ejemplo 44: *N*-(3-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

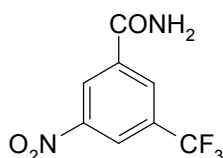


Etapa 1: Cloruro de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoilo



20 A una mezcla de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (2 g, 8,51 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió SOCl₂ (1,242 mL, 17,01 mmol) a 20°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 2 h. La TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,3) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró para producir cloruro de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoilo (1,8 g, 6,50 mmol, rendimiento 76%).

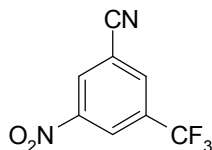
Etapa 2: 3-Nitro-5-(trifluorometil)benzamida



25 A una mezcla de cloruro de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoilo (1,8 g, 7,10 mmol) en THF (20 mL) se le añadió NH₄OH (2,96 mL, 21,30 mmol) a 20°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 12 h. La LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con agua, y se concentró para producir 3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida (1,5 g, 5,86 mmol, rendimiento 83%): RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,62 (s ancho, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (s, 1H). ES-LCMS *m/z* 235 (M+H).

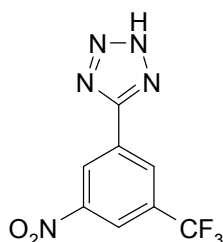
30

Etapa 3: 3-Nitro-5-(trifluorometil)benzonitrilo



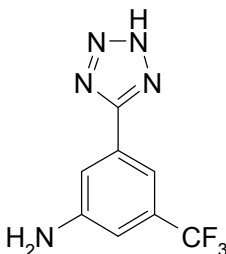
5 A una mezcla de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida (1,5 g, 6,41 mmol) en DCM (20mL) se le añadieron Et₃N (1,314 mL, 9,61 mmol) y anhídrido trifluoroacético (1,357 mL, 9,61 mmol) a 20°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 2 h. La TLC (PE/EA = 3:1, R_f = 0,6) mostró que la reacción había finalizado. La reacción se concentró para producir un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA = 3:1, R_f = 0,6) para producir 3-nitro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (1,2 g, 5,14 mmol, rendimiento 80%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8,71 (s, 2H), 8,24 (s, 1H).

Etapa 4: 5-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-2H-tetrazol



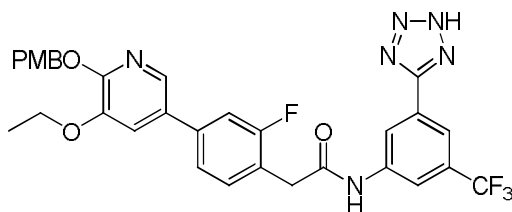
10 A una mezcla de 3-nitro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (400 mg, 1,851 mmol) en DMF (20mL) se le añadió azida de sodio (361 mg, 5,55 mmol) a rt. La mezcla se agitó a 120°C durante la noche. La LCMS mostró que la reacción había finalizado. La reacción se sofocó con agua. La mezcla se extrajo con EA (20 mL x 3), se lavó con agua, y se concentró para producir 5-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-2H-tetrazol (220 mg, 0,743 mmol, rendimiento 40,1%): RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,92 (s, 1H). ES-LCMS m/z 260 (M+H).

Etapa 5: 3-(2H-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)anilina



20 A una mezcla de 5-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-2H-tetrazol (220 mg, 0,849 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (45,2 mg, 0,424 mmol) en N₂. La mezcla se agitó a 20°C en una atmósfera de H₂ durante 1 h. La LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró para producir 3-(2H-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)anilina (200 mg, 0,781 mmol, rendimiento 92%): RMN H¹ (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,96 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,32 (s, 1H). ES-LCMS (m/z) 230 (M+H).

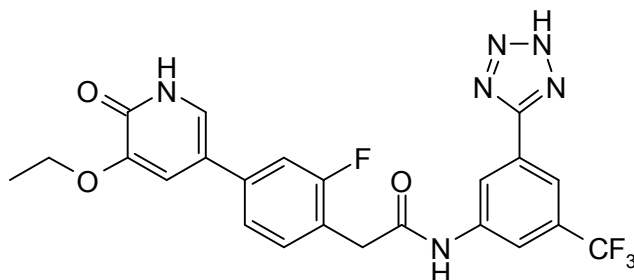
Etapa 6: N-(3-(2H-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



25 A una mezcla de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (100 mg, 0,243 mmol) en piridina (10 mL) se le añadieron 3-(2H-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)anilina (55,7 mg, 0,243 mmol) y T₃P[®] (solvato de EA) (220 mg, 0,346 mmol). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La LCMS mostró que la reacción había finalizado. La reacción se sofocó con agua con hielo. La mezcla se concentró para producir un producto bruto, que se purificó

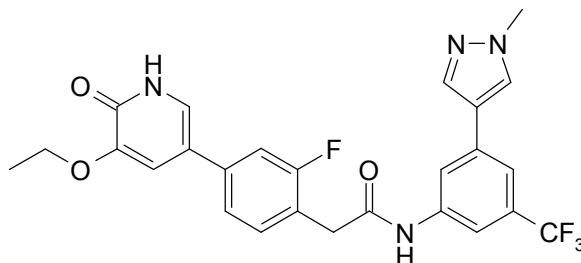
mediante TLC para producir *N*-(3-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (75 mg, 0,104 mmol, rendimiento 42,9%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8,62 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 6,1, 7,8$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H), 6,92-6,85 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,38-3,33 (m, 3H), 1,30-1,18 (m, 3H). ES-LCMS m/z 623(M+H).

Etapa 7: *N*-(3-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida

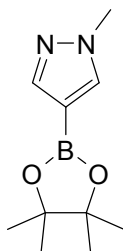


A una mezcla de *N*-(3-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (30 mg, 0,048 mmol) en DCM (5mL) se le añadió TFA (7,42 μ L, 0,096 mmol). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. La LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró para producir un producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: ASB C_{18} 150*25 mm; Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1%; Fase móvil B: MeCN; Velocidad de flujo: 25 mL/min; Descripción del Perfil de Gradiente: 30-66 (B%)) para producir *N*-(3-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (5,12 mg, 10,01 μ mol, rendimiento 20,8%): RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,83 (s ancho, 1H), 11,33 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,69-8,57 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 7,42-7,27 (m, 3H), 7,12 (s ancho, 1H), 4,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,31 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). ES-LCMS m/z 503(M+H).

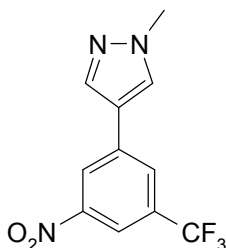
Ejemplo 45: Hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida



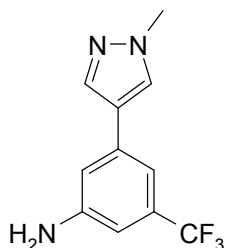
Etapa 1: 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol



Una suspensión de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol (2 g, 12,42 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,47 g, 13,66 mmol), KOAc (2,438 g, 24,84 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (0,909 g, 1,242 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se calentó a 100°C durante 5 h en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró para producir el residuo que se extrajo con DCM (15 mL x 2). El extracto orgánico se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, y a continuación el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (EA al 10%: Éter de petróleo al 90%, columna de sílice de 4 g). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (EA : Éter de petróleo = 1:1, $R_f = 0,3$) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (700 mg, 3,36 mmol, rendimiento 27,1%): RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,32 (s, 12H). ES-LCMS m/z 209 (M+H).

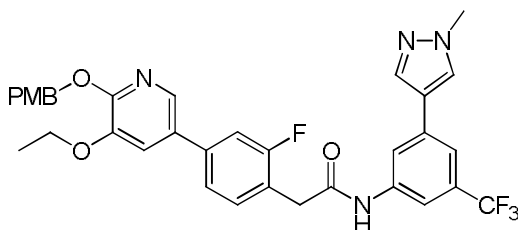
Etapa 2: 1-metil-4-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol

Una suspensión de 1-bromo-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (1 g, 3,70 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) y agua (4 mL) se añadió a una disolución de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,771 g, 3,70 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) y agua (4 mL). Se añadieron PdCl₂(dppf) (0,271 g, 0,370 mmol) y Cs₂CO₃ (2,413 g, 7,41 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 20 min. La mezcla se enfrió después a rt. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre EA y una disolución saturada de NaHCO₃. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE/EA = 1:1). Todas las fracciones que se encontró que contenían producto mediante TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,3) se combinaron y concentraron para producir un sólido de color amarillo claro de 1-metil-4-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol (300 mg, 1,106 mmol, rendimiento 29,9%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,01 (s, 3H). ES-LCMS m/z 272 (M+H).

Etapa 3: 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)anilina

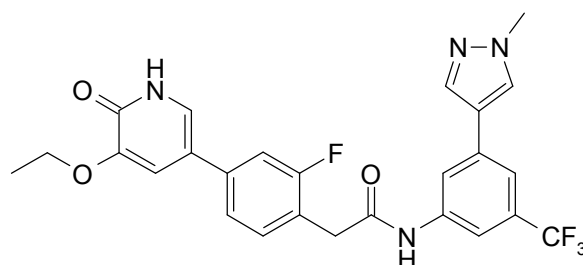
A una suspensión de 1-metil-4-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol (300 mg, 1,106 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (118 mg, 1,106 mmol). La mezcla se hidrogenó a 2,81 kg/cm² a 28°C durante 12 h en una atmósfera de H₂. A continuación la disolución se filtró y se concentró para producir 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)anilina (240 mg, 0,995 mmol, rendimiento 90%). TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,3): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,92 (s, 3H). ES-LCMS m/z 242 (M+H).

Etapa 4: 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida



A una disolución de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (100 mg, 0,243 mmol) y 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)anilina (58,6 mg, 0,243 mmol) en piridina (2 mL) se le añadió T₃P[®] (0,5 mL, 0,243 mmol) a 27°C en N₂. La mezcla se agitó a 27°C durante 30 min. La LCMS mostró que se completaba la reacción. A continuación la mezcla se colocó sobre hielo (5 g). La mezcla se concentró para producir el residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,6) para producir un sólido de color amarillo claro de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (138 mg, 0,217 mmol, rendimiento 89%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,09-7,93 (m, 2H), 7,87-7,76 (m, 2H), 7,69-7,52 (m, 2H), 7,49-7,33 (m, 4H), 7,23 (dd, *J* = 7,8, 16,4 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,38-5,15 (m, 2H), 4,15 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,94-3,60 (m, 8H), 1,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ES-LCMS m/z 635 (M+H).

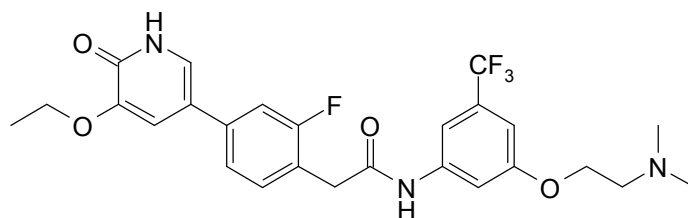
Etapa 5: Hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida



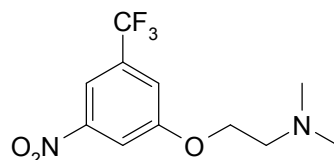
5 Una disolución de TFA (10% en DCM, 10 mL) se añadió a una suspensión de 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (138 mg, 0,217 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a 26°C durante 3 h. A continuación la disolución se concentró entre 40°C y 45°C. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (Aparato: DC / Columna: ASB C₈ 150*25 mm / Fase móvil A: Agua+HCl al 0,1% / Fase móvil B: MeCN / Velocidad de flujo: 25 mL/min / Descripción del Perfil de Gradiente: 18-38 (B%)) para producir un sólido de color blanquecino de hidrocloruro de 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-

10 dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (31,5 mg, 0,057 mmol, rendimiento 26,3%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,6): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,11-8,02 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 4,30 (c, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 1,51 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). ES-LCMS *m/z* 515 (M+H).

15 Ejemplo 46: *N*-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



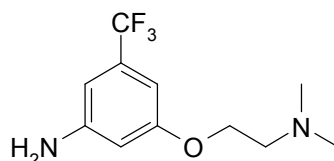
Etapa 1: *N,N*-dimetil-2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etanamina



20 Una suspensión de 2-(dimetilamino)etanol (128 mg, 1,435 mmol) en DMF (5 mL) se añadió a una disolución de 1-fluoro-3-nitro-5-(trifluorometil)benceno (200 mg, 0,956 mmol) en DMF (5 mL). Se añadió K₂CO₃ (264 mg, 1,913 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 h. La mezcla se enfrió a rt. A continuación la disolución se concentró y se distribuyó entre acetato de etilo y una disolución saturada de NaHCO₃. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La sustancia bruta se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) para producir un sólido de color amarillo claro de *N,N*-dimetil-2-(3-

25 nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etanamina (75 mg, 0,270 mmol, rendimiento 28,2%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22-8,02 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 4,43 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,26 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 2,78-2,60 (m, 6H). ES-LCMS *m/z* 279 (M+H).

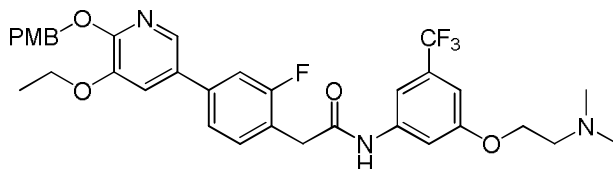
Etapa 2: 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)anilina



30 Una suspensión de *N,N*-dimetil-2-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenoxi)etanamina (75 mg, 0,270 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió a una disolución de Pd/C (57,4 mg, 0,539 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla se hidrogenó a 26°C durante 3

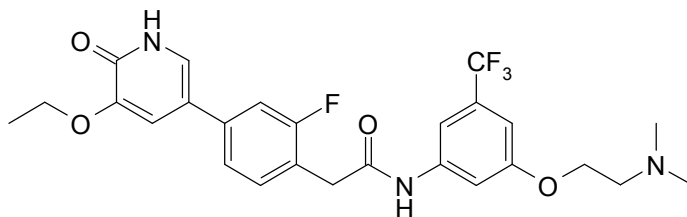
h en una atmósfera de H₂. A continuación la disolución se filtró y se concentró para proporcionar 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)anilina (60,3 mg, 0,243 mmol, rendimiento 90%). TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,5): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 6,56 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,18 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,67 (s, 6H). ES-LCMS m/z 249 (M+H).

- 5 Etapa 3: *N*-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



- 10 A una disolución de ácido 2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acético (100 mg, 0,243 mmol) y 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)anilina (60,3 mg, 0,243 mmol) en piridina (2 mL) se le añadió T₃P[®] (0,5 mL, 0,243 mmol) a 27°C en N₂. La mezcla se agitó a 27°C durante 30 min. La LCMS mostró que se completaba la reacción. A continuación la mezcla se colocó sobre hielo (10 mg). El precipitado se filtró y se volvió a disolver en DCM (5 mL). La disolución se lavó con agua (5 mL x 2), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se volvió a suspender en PE/EA (2:1, v/v, 8 mL) y se agitó durante 10 min. El sólido se filtró, y se lavó con PE/EA (2:1, v/v, 10 mL) y se secó a vacío para producir un sólido de color blanquecino de *N*-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (100 mg, 0,156 mmol, rendimiento 64,1%). TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,3): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97-7,92 (m, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 7,48-7,37 (m, 7H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 4H), 3,86-3,78 (m, 5H), 2,97 (s ancho, 8H), 1,42 (t, J = 6,9 Hz, 4H). ES-LCMS m/z 642 (M+H).

- 20 Etapa 4: *N*-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida



- 25 A una suspensión de *N*-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (100 mg, 0,156 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (16,59 mg, 0,156 mmol). La mezcla se hidrogenó a 26°C durante 3 h en una atmósfera de H₂. A continuación la disolución se filtró y se concentró para producir el residuo. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa (Aparato: Gilson GX281 / Columna: Gemini 150*25 mm*5 μm / Fase móvil A: Agua (disolución en amoníaco al 0,05%) / Fase móvil B: Acetonitrilo / Gradiente: 52-82(B%) / Velocidad de flujo: 25 mL/min / Tiempo de migración: 10 min) para producir un sólido de color blanco de *N*-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida (41,16 mg, 0,079 mmol, rendimiento 50,6%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,56-7,47 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,19-4,09 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 2,81 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,47 (t, J = 6,9 Hz, 3H). ES-LCMS m/z 522 (M+H).

Análisis biológicos

- 35 El compuesto de la presente invención se sometió a ensayo para determinar la actividad inhibidora de la quinasa RET en un análisis de la enzima quinasa RET, un análisis mecanicista basado en células y un análisis de proliferación basado en células.

Análisis enzimático de la quinasa RET

- 40 El dominio citoplásmico de la quinasa RET humana (aminoácidos 658-1114 del número de acceso NP_000314.1) se expresó como una proteína de fusión a GST N-terminal utilizando un sistema de expresión de baculovirus. GST-RET se purificó utilizando cromatografía sobre glutatona-sefarosa. El análisis enzimático de la quinasa RET se realizó en un volumen total de 10 uL con concentraciones crecientes de inhibidor de quinasa RET en forma de singlete en un formato de 384 pocillos como sigue: se prepararon placas del compuesto inhibidor de RET añadiendo 100 nL de inhibidor de RET a diferentes concentraciones a una placa de 384 pocillos. Se añadieron 5 μL/pocillo de una mezcla 45 2X enzima (HEPES 50 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanosulfónico); CHAPS 1 mM (3-[(3-

colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato); BSA de 0,1 mg/mL (albúmina de suero bovino); DTT (ditiotreitól) 1 mM; quinasa RET 0,2 nM) a la placa de 384 pocillos y se incubó durante 30 minutos a 23°C. Se añadieron 5 µL/pocillo de 2X mezcla de sustrato (HEPES 50 mM; CHAPS 1 mM; BSA de 0,1 mg/mL; adenosina trifosfato 20 µM; MgCl₂ 20 mM y sustrato peptídico biotilado 1 µM) y se incubaron durante 1 hora a 23°C. Se incubaron durante 1 hora a 23°C 10 µL/pocillo de 2X mezcla de parada/detección (HEPES 50 mM; BSA al 0,1%; Fluoruro de Potasio 800 mM; EDTA (Ácido etilenediaminotetraacético) 50 mM; 200 X dilución de anticuerpo antifosfotirosina marcado con Criptato de Europio; Estreptavidina-XL665 62,5 nM) y se leyeron en un lector de Fluorescencia Homogénea Resuelta en el Tiempo. Las Cl₅₀ se ajustaron utilizando GraphPad Prism a una respuesta a la dosis sigmoidea.

Análisis mecanicista basado en células de la quinasa RET

Se sometió a ensayo la potencia del compuesto de la invención para determinar su capacidad para inhibir la fosforilación de la quinasa RET constitutiva en un análisis basado en células. Las células TT (ATCC CRL-1803), una línea celular de cáncer de tiroides medular con la quinasa RET activada constitutivamente, se mantuvieron en bandejas de 150 cm² en medio de Kaighn F12, suero bovino fetal al 10%, 1X Glutamax, 1X aminoácidos no esenciales, 1X antibióticos Pen/Strep a 37°C en dióxido de carbono al 5%. Se cultivaron en placa 1.0E5 células TT/pocillo en una placa de cultivo de células de 96 pocillos y se permitió que se adhirieran durante la noche. Las células TT se trataron con diferentes concentraciones de compuestos inhibidores de RET durante 2 h a 37°C en dióxido de carbono al 5%, se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato) enfriada con hielo y se lisaron añadiendo 200 µL de Tris HCl 25 mM a pH 7,5; EDTA 2 mM; NaCl 150 mM; desoxicolato sódico al 1%; Triton X-100 al 1%; beta-glicerofosfato de sodio 50 mM; ortovanadato de sodio 1 mM; 1X cóctel inhibidor de fosfatasa Núm. 2 (Sigma Núm. P5726); 1X cóctel inhibidor de fosfatasa Núm. 3 (Sigma Núm. P0044) y 1X cóctel inhibidor de proteasa libre de EDTA mini completo (Roche Núm. 4693159001), se incubaron a -80°C durante 10 minutos y se descongelaron sobre hielo. Se añadieron 100 µL de producto lisado de células TT a una placa de 96 pocillos durante la noche a 4°C que se había revestido durante la noche a 4°C con dilución 1:1.000 de un anticuerpo anti-RET de conejo (Cell Signaling Núm. 7032) bloqueado con 1X PBS; Tween-20 al 0,05%; albúmina de suero bovino al 1%. Las placas se lavaron 4X con 200 µL de 1X PBS; Tween-20 al 0,05% y a continuación se añadieron 100 µL de una dilución 1:1.000 de un anticuerpo de detección anti-fosfotirosina (Cell Signaling Núm. 7034) y se incubaron durante 1 hora a 37°C. Las placas se lavaron 4X con 200 µL de 1X PBS; Tween-20 al 0,05% y a continuación se añadieron 100 µL de una dilución 1:1.000 de un anticuerpo conjugado con peroxidasa de rábano picante anti-inmunoglobulina de ratón (Cell Signaling Núm. 7034) y se incubaron durante 30 minutos a 37°C. Las placas se lavaron 4X con 200 µL de 1X PBS; Tween-20 al 0,05%, se añadieron 100 µL de sustrato TMB (3,3',5,5"-tetrametilbenzidina) (Cell Signaling Núm. 7004), se incubaron durante 10 minutos a 37°C, se añadieron 100 µL de disolución de Parada (Cell Signaling Núm. 7002) y la absorbancia se leyó en un espectrofotómetro a 450 nm. Las Cl₅₀ se ajustaron utilizando GraphPad Prism a una respuesta a la dosis sigmoidea.

Análisis de proliferación basado en células de la quinasa RET

Se sometió a ensayo la potencia del compuesto de la invención para determinar su capacidad para inhibir la proliferación celular y la viabilidad celular. Las células TT (ATCC CRL-1803), una línea celular de cáncer de tiroides medular con quinasa RET activada constitutivamente, se mantuvieron en bandejas de 150 cm² en medio de Kaighn F12, suero bovino fetal al 10%, 1X Glutamax, 1X aminoácidos no esenciales, 1X antibióticos Pen/Strep a 37°C en dióxido de carbono al 5%. Se añadieron 6.0E3 células TT/pocillo en 50 µL de medio a una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos y se permitió que se adhirieran durante la noche. Se añadieron 50 µL de compuestos inhibidores de RET diluidos seriadamente a una placa de 96 pocillos que contenía células TT cultivadas y se incubaron a 37°C en dióxido de carbono al 5% durante ocho días. Se añadieron 50 µL de CellTiter-Glo (Promega Núm. G-7573), el contenido se mezcló durante 1 minuto en un aparato de movimiento oscilatorio seguido de 10 minutos en oscuridad a 23°C y la luminescencia se leyó mediante EnVision (PerkinElmer). Las Cl₅₀ se ajustaron utilizando GraphPad Prism a una respuesta a la dosis sigmoidea.

Datos biológicos

Los compuestos ilustrados de la presente invención se sometieron a ensayo en uno o más análisis de RET descritos anteriormente y se encontró que eran inhibidores de RET con Cl₅₀ < 10 µM. Los datos para los ejemplos específicos sometidos a ensayo en los análisis enzimáticos de la quinasa RET humana se enumeran más abajo en la Tabla 2 como sigue: + = 10 µM > Cl₅₀ > 500 nM; ++ = 500 nM ≥ Cl₅₀ > 100 nM; +++ = Cl₅₀ ≤ 100 nM. Los datos para los ejemplos específicos sometidos a ensayo en el análisis mecanicista basado en células de la quinasa RET humana se enumeran más abajo en la Tabla 3 como sigue: + = 10 µM > Cl₅₀ > 500 nM; ++ = 500 nM ≥ Cl₅₀ > 100 nM; +++ = Cl₅₀ ≤ 100 nM; ND = No Determinado. Los datos para los ejemplos específicos sometidos a ensayo en el análisis de proliferación basado en células de la quinasa RET humana se enumeran más abajo en la Tabla 4 como sigue: + = 10 µM > Cl₅₀ > 500 nM; ++ = 500 nM ≥ Cl₅₀ > 100 nM; +++ = Cl₅₀ ≤ 100 nM; ND = No Determinado.

Tabla 2

Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ de RET	Núm. Ejemplo	de	Cl ₅₀ de RET	Núm. Ejemplo	de	Cl ₅₀ de RET
1	+++	17		+++	33		+++
2	+++	18		++	34		+++
3	+++	19		+++	35		+++
4	+++	20		+++	36		+++
5	+++	21		+++	37		+++
6	+++	22		+	38		+++
7	+++	23		++	39		+++
8	+++	24		+++	40		+++
9	+++	25		+++	41		+++
10	++	26		+++	42		+++
11	+++	27		+++	43		+++
12	+++	28		+++	44		+++
13	+++	29		+++	45		+++
14	+	30		+++	46		+++
15	+++	31		+++			
16	+++	32		+++			

Tabla 3

Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ de RET	Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ de RET	Núm. de Ejemplo	Cl ₅₀ de RET
1	++	17	+++	33	++
2	+++	18	+	34	++
3	+++	19	+++	35	+++
4	++	20	+++	36	+++
5	+++	21	+++	37	++
6	+++	22	ND	38	++
7	++	23	+	39	+++
8	++	24	++	40	+++
9	++	25	++	41	+++
10	+	26	++	42	+++
11	+++	27	+++	43	+++
12	+++	28	+++	44	ND
13	++	29	+++	45	+++

14	ND	30	+++	46	+++
15	+	31	+++		
16	++	32	+++		

Tabla 4

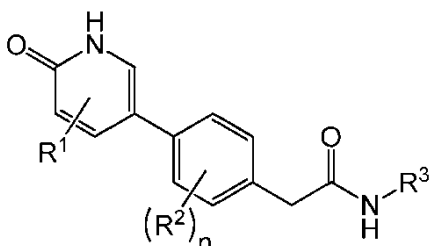
Núm. de Ejemplo	CI ₅₀ de RET	Núm. de Ejemplo	CI ₅₀ de RET	Núm. de Ejemplo	CI ₅₀ de RET
1	++	17	++	33	++
2	++	18	+	34	++
3	+++	19	+++	35	++
4	++	20	++	36	++
5	+++	21	+++	37	+
6	+++	22	ND	38	++
7	++	23	+	39	++
8	+	24	+	40	+++
9	++	25	+	41	++
10	+	26	+	42	+++
11	++	27	+++	43	+++
12	++	28	+++	44	ND
13	++	29	+++	45	++
14	ND	30	+++	46	+++
15	+	31	+++		
16	+++	32	+++		

Modelo de hipersensibilidad colónica *in vivo*

- 5 La eficacia de los compuestos inhibidores de la quinasa RET se puede evaluar en un modelo *in vivo* de hipersensibilidad colónica (Hoffman, J. M., et al., *Gastroenterology*, 2012, 142:844-854).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



(I)

en donde:

- 5 R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_6 , amino, (alquil(C_1-C_6))amino-, o (alquil(C_1-C_6))(alquil(C_1-C_6))amino-;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalcoxi C_3-C_6 , amino, (alquil(C_1-C_6))amino-, y (alquil(C_1-C_6))(alquil(C_1-C_6))amino-;

- 10 R^3 es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciano, heteroarilo de 5 o 6 miembros, $-OR^4$, y $-CONR^5R^6$; en donde dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , o $-NR^5R^6$; y en donde dicho sustituyente heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_4 , o haloalquilo C_1-C_4 ;

- 15 R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , o $-NR^5R^6$; y en donde dicho cicloalquilo C_3-C_6 está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxilo, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , y haloalcoxi C_1-C_4 ; y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 ;

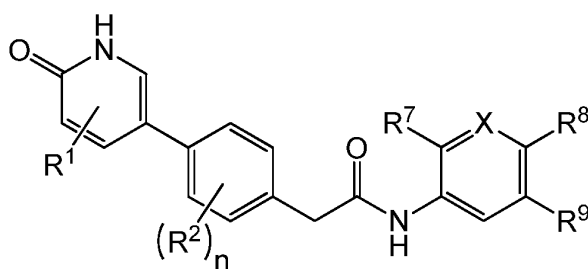
- 20 R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

- 25 o R^5 y R^6 tomados junto con el nitrógeno al que están anclados representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_4 , o haloalquilo C_1-C_4 ; y

n es 0, 1, o 2;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la Fórmula (II):



(II)

en donde:

X es N o CR^{10} ;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, amino, (alquil(C₁-C₆))amino-, o (alquil(C₁-C₆))(alquil(C₁-C₆))amino-;

5 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, amino, (alquil(C₁-C₆))amino-, y (alquil(C₁-C₆))(alquil(C₁-C₆))amino-;

10 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, o -NR⁵R⁶; y en donde dicho cicloalquilo C₃-C₆ está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄; y en donde dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;

15 o R⁵ y R⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están anclados representan un anillo saturado de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄;

R⁷ es hidrógeno, halógeno, o alcoxi C₁-C₄;

20 R⁸ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, heteroarilo de 5 o 6 miembros, -OR⁴, o -CONR⁵R⁶; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, o -NR⁵R⁶; y en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄;

R⁹ es hidrógeno, halógeno, o haloalquilo C₁-C₄;

R¹⁰ es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₄, o haloalquilo C₁-C₄; y

25 n es 0, 1, o 2;

siempre que cuando X es CR¹⁰ al menos uno de R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ es hidrógeno.

3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R⁷ es hidrógeno o flúor.

30 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde R⁸ es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, ciano, alcoxi C₁-C₄, hidroxialcoxi(C₂-C₄)-, alcoxi(C₁-C₄)alcoxi(C₂-C₄)-, aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))aminoalcoxi(C₂-C₄)-, o -CONH₂; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, (alquil(C₁-C₄))amino-, o (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino-.

35 5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; en donde dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, amino, (alquil(C₁-C₄))amino-, o (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))amino-.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde R⁹ es trifluorometilo.

40 7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde X es CH.

8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R¹ es alcoxi C₁-C₄.

9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde n es 1 o 2 y cada R² es independientemente halógeno.

45 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

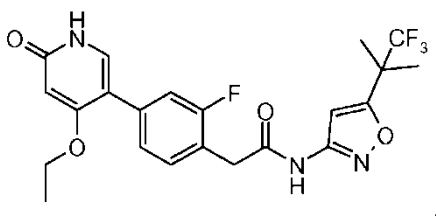
2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida;

N-(6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;

2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-N-(4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-

- (trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-difluorofenil)-*N*-(4-(2-idroxi-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 5 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,6-difluorofenil)-*N*-(4-(2-idroxi-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N*-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 10 *N*-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N*-(6-(2-cianopropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 15 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(2-idroxi-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- N*-(6-(cianometil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- N*-(6-(1-cianoetil)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- N*-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- N*-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 20 *N*-(3,4-diclorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-(2-idroxi-3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(4-((etilpiperazin-1-il)metil)-3-trifluorometil)fenil)acetamida;
- N*-(2,5-difluorofenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 25 4-(2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamido)-2-(trifluorometil)benzamida;
- N*-(2,4-difluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- N*-(3,5-*bis*(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida;
- 30 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(5-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-3-il)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(1-idroxi-2-metilpropan-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)acetamida;
- 35 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-fluorofenil)-*N*-(4-(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)-3-trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;
- 40 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;

- N*-(3-(1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(6-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-3-il)acetamida;
N-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(2-morfolinoetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida;
 5 2-(4-(4-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)acetamida;
 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(1-metil-3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;
 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)acetamida;
 10 *N*-(4-(2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-3-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
N-(3-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
 2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-*N*-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida; o
N-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-(4-(5-etoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 11. El compuesto según la reivindicación 1, que es:



- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. El compuesto según la reivindicación 11, en donde el compuesto es una base libre.
- 20 13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en terapia.
- 25 15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en el tratamiento del síndrome del intestino irritable.