

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 662**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2021 PCT/US2021/055340**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2022 WO22086828**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2021 E 21805787 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 4229056**

54 Título: **Compuestos de triazolopiridinilo como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

19.10.2020 US 202063093463 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2024

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

LUO, GUANGLIN;
CHEN, JIE;
DZIERBA, CAROLYN DIANE;
FRENNESSON, DAVID B.;
GUO, JUNQING;
HART, AMY C.;
HU, XIRUI;
MERTZMAN, MICHAEL E.;
PATTON, MATTHEW REISER;
SHI, JIANLIANG;
SPERGEL, STEVEN H.;
VENABLES, BRIAN LEE;
WU, YONG-JIN;
XIAO, ZILI y
YANG, MICHAEL G.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 987 662 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de triazolopiridinilo como inhibidores de quinasas

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben proteínas quinasas que interactúan con el receptor y a métodos para preparar y usar los mismos. Específicamente, la presente invención se refiere a compuestos de triazolopiridinilo como inhibidores de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1).

10

Antecedentes de la invención

La apoptosis y la necrosis representan dos mecanismos diferentes de muerte celular. La apoptosis es un proceso altamente regulado que involucra a la familia de caspasas de cisteína proteasas y se caracteriza por la contracción celular, condensación de cromatina y degradación del ADN. Por el contrario, la necrosis se asocia con inflamación celular y de orgánulos y ruptura de la membrana plasmática con la consiguiente liberación de contenido intracelular e inflamación secundaria (Kroemer, (2009) *Cell Death Differ* 16: 3-11). La necrosis se ha considerado una forma pasiva y no regulada de muerte celular; sin embargo, evidencia reciente indica que algunas necrosis pueden ser inducidas por vías de transducción de señales reguladas, como las mediadas por proteína quinasas que interactúan con el receptor (RIPK), especialmente en condiciones donde las caspasas están inhibidas o no pueden activarse de manera eficiente (Golstein P & Kroemer G (2007) *Trends Biochem. Sci.* 32: 37-43; Festjens, (2006) *Biochim. Biophys. Acta* 1757: 1371-1387). Se sabe que la estimulación de la familia Fas y TNFR de receptores de dominio de la muerte (DR) median la apoptosis en la mayoría de los tipos de células a través de la activación de la vía extrínseca de la caspasa. Además, en ciertas células deficientes en caspasa-8 o tratadas con el inhibidor de pan-caspasa Z-VAD, la estimulación de los receptores del dominio de la muerte (DR) provoca una muerte celular necrótica programada dependiente de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1) en lugar de la apoptosis (Holler, (2000) *Nat. Immunol.* 1: 489-495; Degterev, (2008) *Nat. Chem. Biol.* 4: 313-321). Este nuevo mecanismo de muerte celular se denomina "necrosis programada" o "necroptosis" (Degterev, (2005) *Nat Chem Biol* 1: 112-119).

15

20

25

30

La necroptosis puede desencadenarse por una serie de mecanismos que incluyen la activación del receptor de TNF, la participación del receptor tipo Toll, el estrés genotóxico y la infección viral. Aguas abajo de los diversos estímulos, la vía de señalización que da como resultado la necroptosis depende de la actividad de las quinasas RIPK1 y RIPK3, (He, (2009) *Cell* 137:1100-1111; Cho, (2009) *Cell* 137:1112-1123; Zhang, (2009) *Science* 325:332-336).

35

La desregulación de la vía de señalización de necroptosis se ha relacionado con enfermedades inflamatorias como la necrosis de macrófagos en el desarrollo de aterosclerosis, inflamación inducida por virus, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y daño hepático inducido por etanol, neurodegeneración como desprendimiento de LA retina, isquemia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Gaucher y AAV (vasculitis asociada a ANCA) (Trichonas, (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 21695-21700; Lin, (2013) *Cell Rep.* 3, 200-210; Cho, (2009) *Cell*, 137, 1112-1123; Duprez, (2011) *Immunity* 35, 908-918; Roychowdhury, *Hepatology* 57, 1773-1783; Vandenabeele, (2010) *Nature* 10, 700-714; Vandenabeele, (2010) *Sci. Signalling* 3, 1-8; Zhang et al., (2010) *Cellular & Mol. Immunology* 7, 243-249; Moriwaki, (2013) *Genes Dev.* 27, 1640-1649; Ito, (2016) *Science* 353, 603-608; Vitner, (2014) *Nature Med.* 20, 204-208) (Schreiber, (2017) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 114, E9618-E9625). Los documentos WO2018/148626 A1 y WO2019/089442 A1 divulgan compuestos heterocíclicos que son inhibidores de la caseína quinasa RIPK1 y, por lo tanto, útiles para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn.

40

45

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

50

Sumario de la invención

Cualquier referencia a métodos de tratamiento o al uso de los compuestos como fármacos o para un tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción debe interpretarse como referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

55

La presente invención proporciona nuevos compuestos de triazolopiridinilo que incluyen estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales farmacéuticamente aceptables, sales o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores de RIPK1. Se divulgan también, pero no forman parte de la invención, los compuestos que son útiles como un profármaco de un inhibidor de RIPK1.

60

Se divulgan también procesos e intermedios para preparar los compuestos de la presente invención.

65

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo

farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales farmacéuticamente aceptables, sales o solvatos de los mismos.

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

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

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

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un método para tratar enfermedades mediadas al menos parcialmente por RIPK1 que incluye enfermedades inflamatorias, isquemia, neurodegeneración y enfermedad de Gaucher, tal método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento un compuesto de la presente invención. invención como se describe anteriormente.

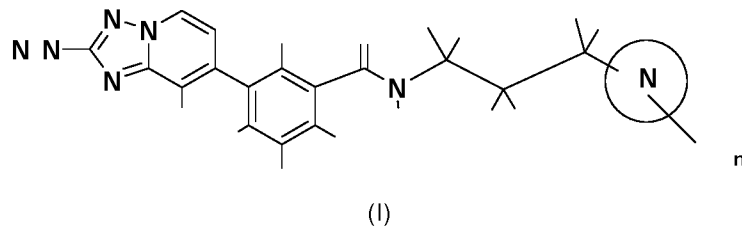
Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferiblemente uno o dos agentes más.

20 Estas y otras características de la invención se expondrán en forma ampliada a medida que continúe la divulgación.

Descripción detallada de las modalidades de la invención

25 La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La descripción se refiere a otras materias objeto que no forman parte de la invención, sino que son sólo de referencia, como los compuestos de las fórmulas (I), (II), (Ia)-(Id) y (Ii)-(Ir), las composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas y sus usos.

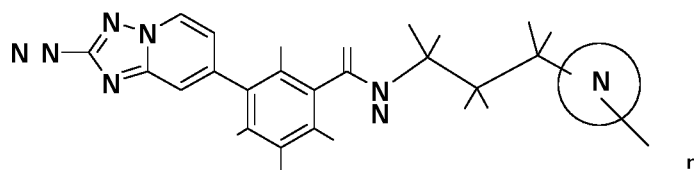
Se divulgan, pero no forman parte de la invención, entre otros, compuestos de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde



en donde

- 35 R^1 es H, alquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalkoxilo C_{1-3} , deuteroalquilo C_{1-3} , deuteroalcoxilo C_{1-3} , halógeno, o ciclopropilo;
 R^2 es H, o halo;
 R^3 es H, halo, o alquilo C_{1-3} o deuteroalquilo C_{1-3} ;
40 R^4 es H o F;
 R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente H, deuterio, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ;
alternativamente, R^{5a} y R^{5b} se unen para formar ciclopropilo;
 R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente H, deuterio, OH, F, alquilo C_{1-3} , o C(O)-4-fluorofenilo;
alternativamente, R^{6a} y R^{6b} son =O, o se unen para formar ciclopropilo o oxetanilo;
45 R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente H, deuterio, OH, OP(O)(OR)₂, OC(O)NH₂, NH₂, F, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , OCD₃, o haloalquilo C_{1-3} ;
alternativamente, R^{7a} y R^{7b} son =O, o se unen para formar ciclopropilo o oxetanilo;
R es H o alquilo C_{1-3} ;
 R^8 es H, F, Cl, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , deuteroalquilo C_{1-3} , o deuteroalcoxi C_{1-3} ;
50 R^9 es H o CH₃;
el anillo Z es fenilo, un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, ciclohexilo, ciclopentilo, o ciclobutilo;
Y es F, Cl, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CN, haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , deuteroalquilo C_{1-3} , deuteroalcoxi C_{1-3} , C(O)OCH₃, o C≡CH;
55 n es 0, 1, 2, o 3.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde



(II)

en donde

- 5
 10
 15
 20
- R¹ es H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, deuteroalquilo C₁₋₃, halo, o ciclopropilo;
 - R² es H, o halo;
 - R³ es H, halo, o alquilo C₁₋₃ o deuteroalquilo C₁₋₃;
 - R⁴ es H o F;
 - R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;
 - R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente H, deuterio, OH, F, o alquilo C₁₋₃;
 - alternativamente, R^{6a} y R^{6b} son =O, o se unen para formar ciclopropilo o oxetanilo;
 - R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente H, deuterio, OH, OP(O)(OR)₂, F, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;
 - alternativamente, R^{7a} y R^{7b} son =O, o se unen para formar ciclopropilo o oxetanilo;
 - R es H o alquilo C₁₋₃;
 - el anillo Z es fenilo, un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, ciclohexilo, o ciclopentilo;
 - Y es F, Cl, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, o haloalquilo C₁₋₃;
 - n es 0, 1, 2, o 3.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

- 25
 30
 35
- R¹ es H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, deuteroalquilo C₁₋₃, halo, o ciclopropilo;
 - R² es H, o halo;
 - R³ es H, halo, o alquilo C₁₋₃ o deuteroalquilo C₁₋₃;
 - R⁴ es H o F;
 - R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;
 - R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente H, deuterio, OH, F, o alquilo C₁₋₃;
 - R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente H, deuterio, OH, F, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;
 - alternativamente, R^{7a} y R^{7b} son =O, o se unen para formar ciclopropilo o oxetanilo;
 - el anillo Z es fenilo, un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, ciclohexilo, o ciclopentilo;
 - Y es F, Cl, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, o haloalquilo C₁₋₃;
 - n es 0, 1, o 2.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

- 40
 45
 50
- R¹ es H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, deuteroalquilo C₁₋₃, deuteroalcoxi C₁₋₃, halo, o ciclopropilo;
 - R² es H, o halo;
 - R³ es H, halo, o alquilo C₁₋₃ o deuteroalquilo C₁₋₃;
 - R⁴ es H o F;
 - R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;
 - R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente H, deuterio, OH, F, o alquilo C₁₋₃;
 - R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente H, deuterio, OH, F, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;
 - alternativamente, R^{7a} y R^{7b} son =O, o se unen para formar ciclopropilo o oxetanilo;
 - el anillo Z es fenilo, un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno, ciclohexilo, o ciclopentilo;
 - Y es F, Cl, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CN, o haloalquilo C₁₋₃;
 - n es 0, 1, o 2.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

- 55
- R¹ es H, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, CD₃, halo, o ciclopropilo;
 - R² es H, o halo;
 - R³ es H, halo, o alquilo C₁₋₂;
 - R⁴ es H o F;

R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₂ o haloalquilo C₁₋₂;
 R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente H, deuterio, F, o alquilo C₁₋₂;
 R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente H, deuterio, OH, F, alquilo C₁₋₂ o haloalquilo C₁₋₂;
 alternativamente, R^{7a} y R^{7b} son =O, o se unen para formar ciclopropilo:
 Y es F, Cl, alquilo C₁₋₂, alcoxilo C₁₋₂, CN, o haloalquilo C₁₋₂;
 n es 0, 1, o 2.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

R¹ es H, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, CD₃, halo, o ciclopropilo;
 R² es H, o halo;
 R³ es H, halo, o alquilo C₁₋₂;
 R⁴ es H o F;
 R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₂ o haloalquilo C₁₋₂;
 R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente H, deuterio, F, o alquilo C₁₋₂;
 R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente H, deuterio, OH, F, alquilo C₁₋₂, deuteroalquilo C₁₋₂, o haloalquilo C₁₋₂;
 alternativamente, R^{7a} y R^{7b} son =O, o se unen para formar ciclopropilo:
 Y es F, Cl, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, CN, o haloalquilo C₁₋₂;
 n es 0, 1, o 2.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde el anillo Z es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridazinilo.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde el anillo Z es ciclohexilo o ciclopentilo.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

R¹ es alquilo C₁₋₂, deuteroalquilo C₁₋₂, haloalquilo C₁₋₂, o halo;
 R² es H, o halo;
 R³ es H, halo, o alquilo C₁₋₂;
 R⁴ es H o F;
 R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente H, deuterio, alquilo C₁₋₂ o haloalquilo C₁₋₃;
 R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente H, deuterio, F, o alquilo C₁₋₃;
 R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente H, deuterio, OH, F, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₃;
 alternativamente, R^{7a} y R^{7b} son =O, o se unen para formar ciclopropilo
 Y es F, Cl, alquilo C₁₋₂, CN, o haloalquilo C₁₋₂;
 n es 0, 1, o 2.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

R¹ es Cl o CH₃;
 R² es H, o F;
 R³ es H, o F;
 R⁴ es H;
 R^{5a} y R^{5b} son cada uno H;
 R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente H, o F;
 uno de R^{7a} y R^{7b} es H y, el otro es OH;
 Y es F o Cl;
 n es 0, 1, o 2.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

R¹ es Cl o CH₃;
 R² es H, o F;
 R³ es H, o F;
 R⁴ es H;
 R^{5a} y R^{5b} son cada uno H;
 R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente H, o F;

uno de R^{7a} y R^{7b} es H, CH_3 o CD_3 ; y, el otro es OH;
 Y es F o Cl;
 n es 0, 1, o 2.

5 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

10 R^{5a} y R^{5b} son cada uno H;
 R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente H, o F;
 uno de R^{7a} y R^{7b} es H y, el otro es OH.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

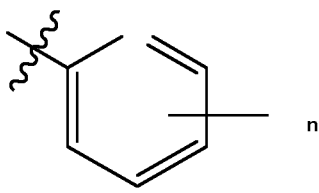
15 R^{5a} y R^{5b} son cada uno H;
 R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente H, o F;
 uno de R^{7a} y R^{7b} es H, CH_3 o CD_3 ; y, el otro es OH.

20 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

uno de R^{7a} y R^{7b} es H y el otro es $OP(O)(OR)_2$; y
 R es H o alquilo C_{1-3} .

25 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde

el anillo Z es



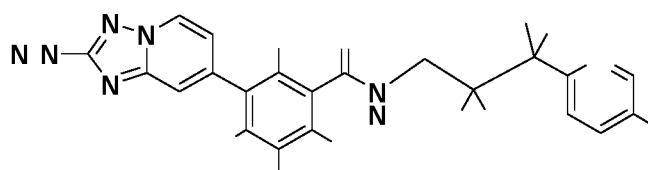
30 X es CH, N, o C-Y.

35 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde el anillo Z es piridinilo.

40 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde el anillo Z es fenilo.

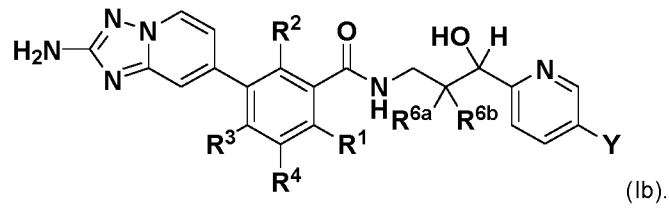
Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde el anillo Z es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridazinilo.

45 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (Ia)

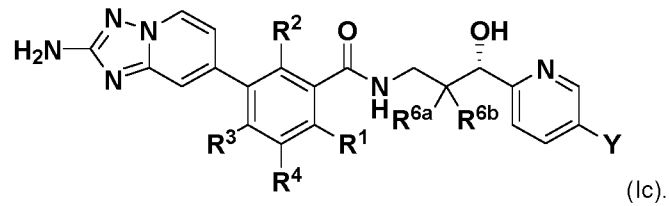


(Ia).

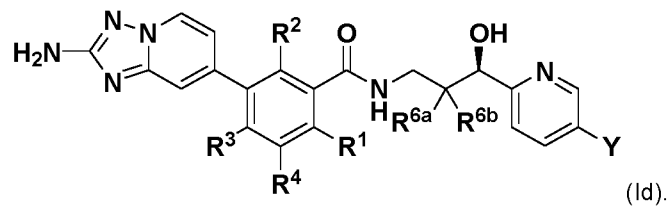
50 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (Ib)



5 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde el compuesto es de la fórmula (Ic)



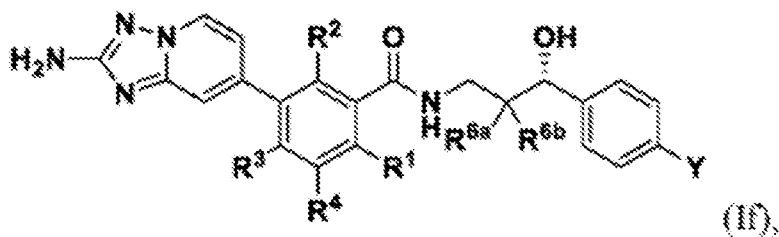
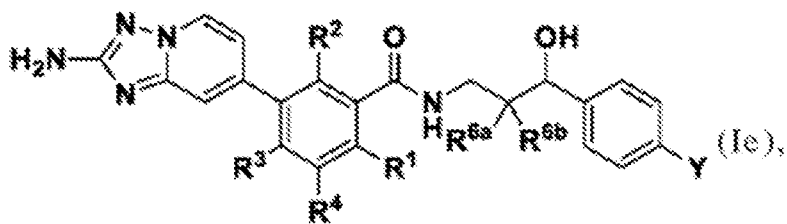
10 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (Id)



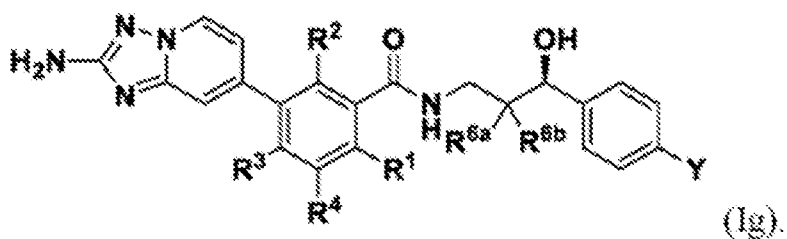
15 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

20 R^8 es H; y
 R^9 es H.

La presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (Ie), (If) o (Ig) o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos.

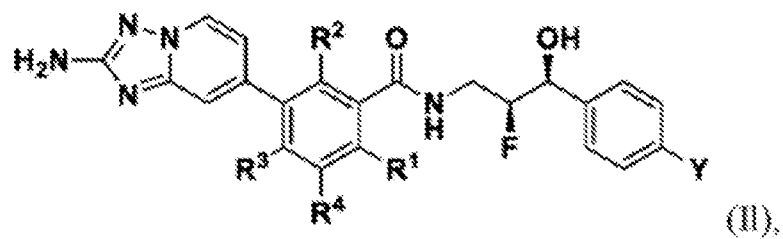
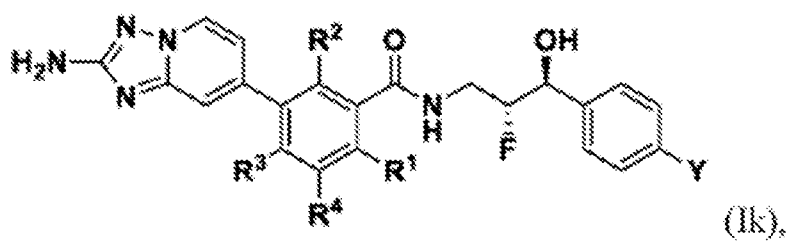
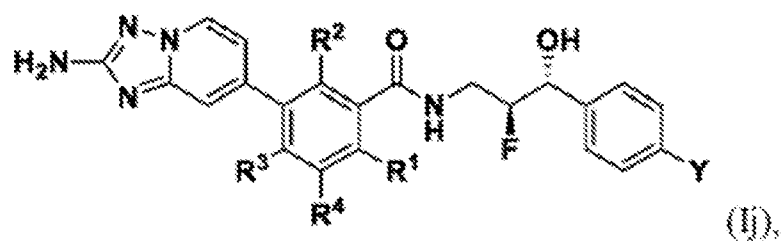
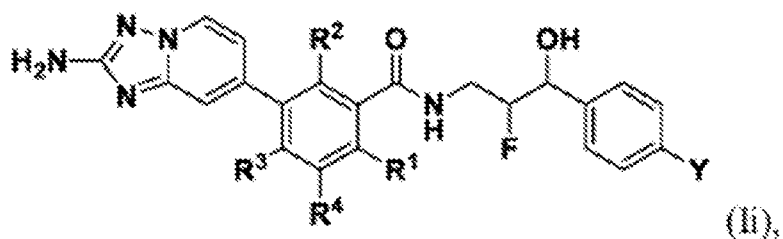


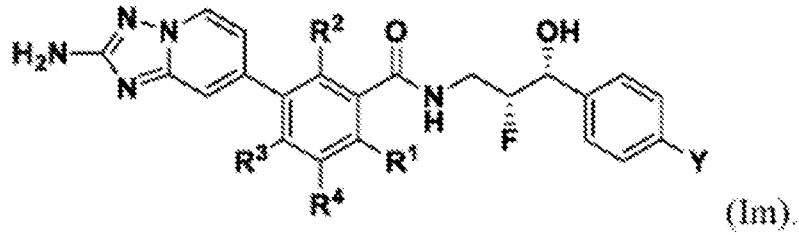
25



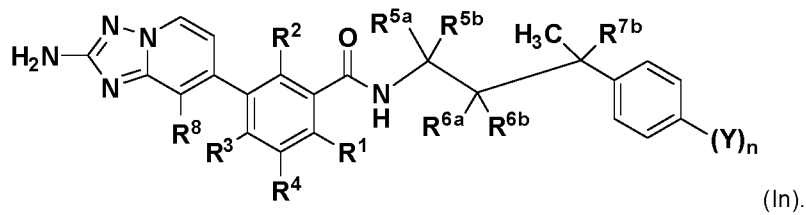
Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde

5

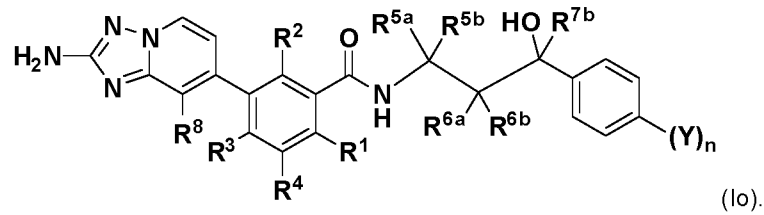




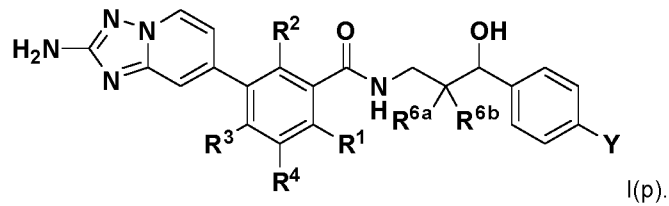
5 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (In)



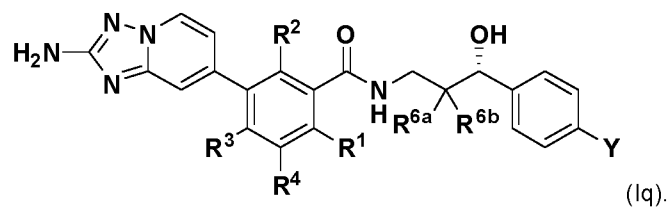
10 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (Io)



15 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (Ip)

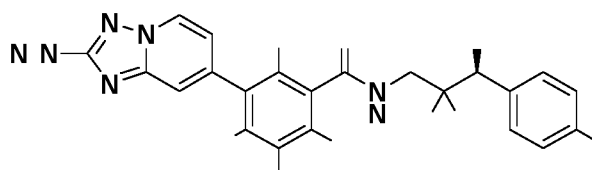


20 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (Iq)



25 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (Ir)

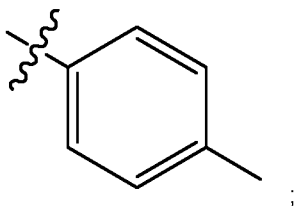
30



(Ir).

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq), o (Ir) y en donde

en donde el anillo Z es



10 y
Y es Cl o F.

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq), o (Ir) y en donde

20 R^{5a} y R^{5b} son H o deuterio;
 R^{6a} es F, y R^{6b} es H o F;
 R^{7a} es OH, y R^{7b} es H, CH_3 , o CD_3 .

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq), o (Ir) y en donde

25 R^{5a} y R^{5b} son H o deuterio;
 R^{6a} es F, y R^{6b} F;
 R^{7a} es OH, y R^{7b} es H, o CH_3 .

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq), o (Ir) y en donde

35 R^{5a} y R^{5b} son H;
 R^{6a} es F, y R^{6b} es H;
 R^{7a} es OH, y R^{7b} es H, CH_3 , o CD_3 .

Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq), o (Ir) y en donde

40 R^{5a} y R^{5b} son H;
 R^{6a} es F, y R^{6b} es H;
 R^{7a} es OH, y R^{7b} es H, CH_3 , o CD_3 .

45 Se divulga, pero solo parte de la invención para las fórmulas (Ie)-(Ig) un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq), o (Ir) y en donde

50 R^1 es CH_3 , CD_3 , CF_3 , o Cl;
 R^2 es F;
 R^3 es H;
 R^4 es H.

5 Se divulga, pero solo parte de la invención para las fórmulas (Ie)-(Ig) un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde el compuesto de la fórmula (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq), o (Ir) y en donde

10 R^{6a} y R^{6b} son F;
R¹ es CH₃, CD₃, CF₃, o Cl;
R² es F;
R³ es H;
R⁴ es H; y
Y es Cl o F.

15 Se divulga, pero no forma parte de la invención, un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos del mismo, en donde los compuestos de la fórmula (I), (II), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io) (Ip), (Iq), o (Ir) y en donde

20 R^{6a} es H y R^{6b} es F;
R¹ es CH₃, CD₃, CF₃, o Cl;
R² es F;
R³ es H;
R⁴ es H; y
Y es Cl o F.

25 Otra modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, isótopos, sales, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de los ejemplos 29-31, 108, 109, 123 y 315.

30 La presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la modulación de quinasas, incluida la modulación de proteínas quinasas que interactúan con el receptor, tales como RIPK1, que comprenden compuestos de la Fórmula (Ie) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

35 La invención se refiere además a métodos para tratar enfermedades asociadas con la modulación de quinasas, incluida la modulación de proteína quinasas que interactúan con el receptor, tales como RIPK1, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ie).

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

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

50 La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (Ie), en donde la enfermedad es enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, poriasis, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplantes, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o isquemia reperusión.

55 La presente invención también proporciona un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (Ie), en donde la afección se selecciona de lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles, linfoma de células B, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis psoriásica, vasculitis múltiples, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia gravis, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes tipo I, nefritis membranosa, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades por aglutininas frías y calientes, síndrome de Evan, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjogren, neuropatías periféricas, pénfigo vulgar y asma, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o isquemia reperusión.

65 La presente invención también proporciona un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (Ie), en

donde la afección se selecciona de necrosis de macrófagos en el desarrollo de aterosclerosis, inflamación inducida por virus, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y daño hepático inducido por etanol, neurodegeneración como desprendimiento de la retina, degeneración retiniana, degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad (AMD), isquemia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedad de Gaucher.

5 La presente invención también proporciona un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (Ie), en donde la afección se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, artritis reumatoide (AR), insuficiencia cardíaca y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

10 La presente invención también proporciona un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (Ie), en donde la afección se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y psoriasis. En otra modalidad, la afección se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

15 La presente invención también proporciona un método para tratar una afección que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (Ie), en donde la afección se selecciona entre esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y reperfusión por isquemia.

20 La presente invención también proporciona un método para tratar la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (Ie).

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

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

En otra modalidad, los compuestos de la Fórmula (Ie) se seleccionan de ejemplos ejemplificados o combinaciones de ejemplos ejemplificados u otras modalidades en este documento.

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

40 Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o modalidades preferidos de la invención indicados en este documento. Se entiende que cualquiera y todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra modalidad o modalidades para describir modalidades adicionales. También debe entenderse que cada elemento individual de las modalidades es su propia modalidad independiente. Además, cualquier elemento de una modalidad está destinado a combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional, que es parte de la invención siempre y cuando esté comprendida en las reivindicaciones adjuntas.

45 Las siguientes son definiciones de los términos utilizados en esta especificación y en reivindicaciones adjuntas. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en este documento aplica a ese grupo o término a lo largo de la especificación y reivindicaciones, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario.

50 A menos que se especifique lo contrario en este documento, las referencias hechas en singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno, o una o más.

55 Cuando cualquier variable (ej., R^3) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido por 0-2 R^3 , entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R^3 y R^3 en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R^3 . Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

60 A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier carbono o heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

65 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo al cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables

son permisibles sólo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

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

De acuerdo con una convención utilizada en la técnica,



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

Se utiliza un guión "-" que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

El término "opcionalmente sustituido" en referencia a una fracción particular del compuesto de la Fórmula (I) (ej., un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido) se refiere a una fracción que tiene 0, 1, 2 o más sustituyentes. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define a continuación. Se entenderá por los expertos en la técnica, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no están destinados a introducir ninguna sustitución o patrón de sustitución que sea estéricamente impráctica, sintéticamente inviable y/o inherentemente inestable.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" o "alquilenilo" pretende incluir tanto grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquilenilo), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de modo que uno o más de sus hidrógenos son reemplazados por otro grupo químico. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (ej., n-propilo e isopropilo), butilo (ej., n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (ej., n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

Cuando el término "alquilo" se usa junto con otro grupo, tal como en "arilalquilo", esta conjunción define con más especificidad al menos uno de los sustituyentes que contendrá el alquilo sustituido. Por ejemplo, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se definió anteriormente donde al menos uno de los sustituyentes es un arilo, tal como bencilo. Por tanto, el término aril(C_{0,4})alquilo incluye un alquilo inferior sustituido que tiene al menos un sustituyente arilo y también incluye un arilo unido directamente a otro grupo, es decir, aril(C₀)alquilo. El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido como se definió anteriormente donde al menos uno de los sustituyentes es un heteroarilo.

Se pretende que "alquenilo" o "alquilenilo" incluya cadenas de hidrocarburos de bien sea configuración lineal o ramificada y que tengan uno o más enlaces dobles carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂₋₆" (o alquilenilo), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.

Se pretende que "alquinilo" o "alquilenilo" incluya cadenas de hidrocarburos de bien sea configuración lineal o ramificada y que tengan uno o más enlaces triples carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂₋₆" (o alquilenilo), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

Cuando se hace referencia a un grupo alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alquenilenilo o alquilenilo sustituido, estos grupos están sustituidos por uno a tres sustituyentes como se definió anteriormente para los grupos alquilo sustituidos.

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

Debe entenderse que las selecciones para todos los grupos, incluidos, por ejemplo, alcoxi, tioalquilo y aminoalquilo, serán realizadas por un experto en la materia para proporcionar compuestos estables.

El término "sustituido", como se usa en este documento, significa que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo

- designado se reemplaza por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo o ceto (es decir, = O), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en las fracciones aromáticas. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura del núcleo. Por ejemplo, debe entenderse que cuando se enumera (cicloalquil)alquilo como posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la porción alquilo. Los enlaces dobles del anillo, tal como se usan en la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (ej., C=C, C=N o N=N).
- Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o una estructura estable implica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción hasta un grado útil de pureza y la formulación posterior en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos citados actualmente no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.
- El término "carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o no saturado o parcialmente insaturado en el que todos los átomos de todos los anillos son carbono. Por tanto, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ej., dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos del anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3,3,0] biciclooctano, [4,3,0] biciclonoctano, [4,4,0] biciclodecano, [2,2,2] biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se muestra arriba, los anillos con puente también se incluyen en la definición de carbociclo (ej., [2,2,2]biciclooctano). Los carbociclos pueden incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo. Cuando se utiliza el término "carbociclo" se pretende incluir "aril". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo bicíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.
- El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como grupos fenilo y naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido. Un grupo arilo preferido es fenilo opcionalmente sustituido.
- El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono-, bi- o policíclicos. Se pretende que el cicloalquilo C₃₋₇ incluya grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos en cualquier átomo disponible del anillo o anillos.
- Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se pueden usar indistintamente y se refieren a grupos monocíclicos de 3 a 7 miembros, grupos bicíclicos de 7 a 11, y grupos tricíclicos de 10 a 15 miembros aromáticos o no aromáticos sustituidos y no sustituidos, en los que al menos uno de los anillos tiene al menos un heteroátomo (O, S o N), dicho anillo que contiene heteroátomos preferiblemente tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cada anillo de dicho grupo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos, y siempre que el anillo contenga al menos un átomo de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o no saturados. El grupo heterociclo puede estar unido a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible. El término "heterociclo" incluye grupos "heteroarilo". Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente sustituido adicionalmente por = O (oxo).
- Ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen azetidino, pirrolidino, oxetano, imidazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahydrofurano, piperidilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 1-piridonilo, 4-piperidonilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotieno y similares, incluidos los grupos de ejemplos enumerados bajo "heteroarilo". Ejemplos de grupos heterociclo bicíclicos incluyen quinclidinilo.
- El término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros sustituidos y no sustituidos, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, dicho anillo que contiene heteroátomo tiene preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos fusionados que completan los grupos bicíclicos y tricíclicos pueden contener solo átomos de carbono y pueden estar

saturados, parcialmente saturados o no saturados. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático pero el otro anillo o anillos fusionados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. Según lo permita la valencia, si dicho anillo adicional es cicloalquilo o heterociclo, está opcionalmente sustituido adicionalmente por = O (oxo).

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

Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, dihidroisoindolilo, tetrahidroquinolinilo y similares.

Ejemplos heteroarilo tricíclicos incluyen carbazolilo, benzoindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a un arilo (*ej.*, fenilo), cicloalquilo (*ej.*, ciclohexilo), heterociclo (*ej.*, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo) o heteroarilo (*ej.*, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y furilo) con nombre específico la referencia pretende incluir anillos que tienen de 0 a 3, preferiblemente de 0 a 2 sustituyentes, según sea apropiado.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

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

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

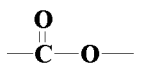
El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye OCF_3 .

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

El término "heteroátomos" deberá incluir oxígeno, azufre y nitrógeno.

Cuando el término "insaturado" se usa en este documento para referirse a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar completamente insaturado o parcialmente insaturado.

Un experto en la materia comprenderá que, cuando se utiliza aquí la designación " CO_2 ", se pretende que se refiera al grupo



A lo largo de la especificación, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos por un experto en la materia para proporcionar fracciones y compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles para preparar compuestos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la Fórmula (Ie) pueden existir en forma libre (sin ionización) o puede formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. A menos que se indique lo contrario, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye una referencia a la forma libre y a sus sales. El término "sal(es)" denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, el término "sal(es)" puede incluir zwitteriones (sales internas), *ej.*, cuando un compuesto de la Fórmula (Ie) contiene ambas una fracción básica, tal como una amina o un anillo de piridina o imidazol, y una fracción ácida, tal como un ácido carboxílico. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales metálicas y de amina aceptables en las que el catión no contribuye significativamente a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en pasos de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación, y por lo tanto, se contemplan dentro del alcance de la invención. Las sales de los compuestos de la Fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que

la sal se precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

5 Sales de adición ácida de ejemplo incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascobatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boatos, butiratos, citratos, camforatos, camforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clohidratos (formados con ácido hidroclicóric), hidrobromuro (formado con bromuro de hidrógeno), hidroyoduros, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-
10 fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en la presente), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

15 Sales básicas de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio; sales de bario, zinc y aluminio; sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como trialkilaminas tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenilamina, 1-efenamina, N, N'-dibencil-etileno-diamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, dicitlohexilamina o aminas y sales farmacéuticamente aceptables similares con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con
20 agentes tales como haluros de alquilo inferior (ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (ej., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (ej., cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (ej., bromuros de bencilo y fenitilo) y otros. En una modalidad, las sales incluyen sales de monoclóhidrato, hidrogenosulfato, metanosulfonato, fosfato o nitrato.

25 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesos de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

30 Como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto precursor se modifica al hacer sales ácidas o alcalinas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del
35 compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales convencionales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico, y similares.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto precursor que contiene una fracción alcalina o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica apropiada de la base o ácido en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990.

50 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los estereoisómeros pueden incluir compuestos que son isómeros ópticos mediante la posesión de uno o más átomos quirales, así como compuestos que son isómeros ópticos en virtud de la rotación limitada alrededor de uno o más enlaces (atropisómeros). La definición de compuestos según la invención abarca todos los estereoisómeros posibles y sus mezclas. Abarca muy particularmente las formas racémicas y los isómeros
55 ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas se pueden resolver por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener de los racematos a partir de métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sales con un ácido ópticamente activo seguido por cristalización.

60 La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos presentes. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Como ejemplo, se pretende que un sustituyente alquilo cubra grupos alquilo que tienen hidrógeno, deuterio y/o alguna combinación de
65 los mismos. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente

se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en este documento, usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

5 Se divulgan, pero no forman parte de la invención profármacos y solvatos de los compuestos de la invención. El término "profármaco" denota un compuesto que, tras la administración a un sujeto, se somete a una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la Fórmula (I), y/o una sal y/o solvato del mismo. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto para la Fórmula (I)) es un profármaco.

10 Por ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir compuestos de la Fórmula (I) *per se*. Tales profármacos se administran preferiblemente por vía oral debido a que la hidrólisis en muchos casos ocurre principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral se puede utilizar cuando el éster por sí mismo está activo, o en aquellos casos donde ocurre la hidrólisis en la sangre. Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de la Fórmula (I) incluyen alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, ej., acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo, alcóxicarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, ej., metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de la penicilina y cefalosporina. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

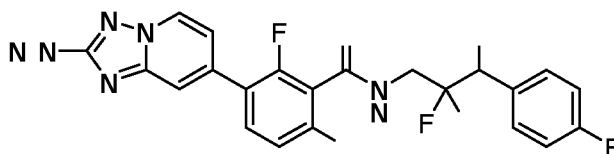
Varias formas de profármacos son bien conocidas en la técnica. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

25 a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, vol. 112, págs. 309-396, editado por K. Widder. (Academic Press, 1985);
 b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," por H. Bundgaard, págs. 113-191 (1991); y
 30 c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 8, págs. 1-38 (1992).

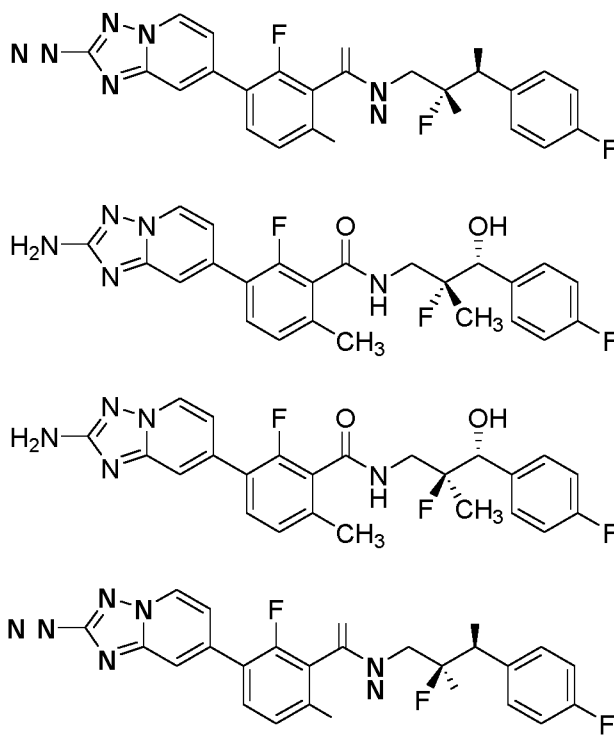
Los compuestos de la Fórmula (Ie) y sus sales pueden existir en su forma tautomérica, en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, en consecuencia, los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidas en la presente invención. También pueden estar presentes en los compuestos muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C = N y similares, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los compuestos presentes pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se pretenden todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Todos los isómeros geométricos, tautómeros, atropisómeros, hidratos, solvatos, polimorfos y formas marcadas isotópicamente de los compuestos a los que se hace referencia en este documento, y sus mezclas, se consideran dentro del alcance de la presente invención. Métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

Para algunos ejemplos de la presente invención, no se ha identificado específicamente la estereoquímica absoluta de los enantiómeros y/o diastereómeros. Sin embargo, las mezclas racémicas y todos los enantiómeros y diastereómeros están incluidos en la presente invención. Incluso cuando se aíslan los enantiómeros y/o diastereómeros específicos, pero la estereoquímica absoluta no se determinó ni dibujó específicamente, un experto en la técnica puede identificar y dibujar fácilmente las estructuras de los estereoisómeros o diastereómeros individuales. Por ejemplo, los Ejemplos de referencia 202, 203, 204 y 205 están representados por la estructura:



60 Los 4 diastereómeros son:



5

10 el cual un experto en la técnica es capaz de identificar, incluso si la estructura de cada uno de los ejemplos no se describe específicamente.

El término "compuesto estable" o "estructura estable" pretende indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incorporar compuestos estables.

15

UTILIDAD

20 Los compuestos de la invención modulan la actividad quinasa, incluida la modulación de RIPK1, Por consiguiente, los compuestos de la Fórmula (Ie) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la actividad quinasa y, en particular, la inhibición selectiva de la actividad RIPK1, En otra modalidad, los compuestos de la Fórmula (Ie) tienen una selectividad ventajosa para la actividad de RIPK1 preferiblemente de al menos 10 veces, o alternativamente, 20 veces, a más de 1,000 veces más selectiva que otras quinastas.

25 Como se usa en este documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir o retrasar la aparición del estado de enfermedad en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que la padezca; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) lograr una reducción total o parcial de los síntomas o el estado de enfermedad, y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

30

En vista de su actividad como inhibidores de RIPK1, los compuestos de la Fórmula (Ie) son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas a RIPK1 que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; trastornos óseos destructivos tales como enfermedad de resorción ósea, osteoartritis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas como sepsis, shock séptico y Shigelosis; enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ELA, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y virales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA; afecciones fibróticas tales como esteatohepatitis no alcohólica (NASH); y afecciones cardíacas tales como isquemia reperusión; respectivamente.

45

Más particularmente, las afecciones o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la

invencción incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, 5 ELA, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxina, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β -pancreáticas; enfermedades caracterizadas por una infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras enfermedades artríticas, paludismo cerebral, enfermedad 10 inflamatoria crónica pulmonar, silicosis, sarcoisosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo de aloinjertos, fiebre y mialgias por infección, caquexia secundaria a infección, formación de meloides, formación de tejido cicatricial, úlceras colitis, piresis, influenza, osteoporosis, osteoartritis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico y shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por una lesión 15 traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades virales que incluyen infección por hepatitis aguda (que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o neoplasias malignas y herpes; accidente cerebrovascular, isquemia miocárdica, isquemia en accidente cerebrovascular ataques cardíacos, hiposia de órganos, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombotosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, 20 endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 y pénfigo vulgar. En otro aspecto, los métodos de tratamiento son aquellos en donde la afección se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), y reperfusión de isquemia. En un aspecto adicional, los métodos de tratamiento son aquellos en los que la afección se 25 selecciona entre esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y Alzheimer.

Los métodos de tratamiento alternativamente preferidos son aquellos en donde la afección se selecciona de lesión por reperfusión por isquemia, incluida la lesión por reperfusión por isquemia cerebral que surge de un accidente cerebrovascular y una lesión por reperfusión por isquemia cardíaca que surge de un infarto de miocardio. 30

Cuando los términos "afección asociada a RIPK1" o "enfermedad o trastorno asociado a RIPK1" se utilizan en este documento, se pretende que cada uno abarque todas las afecciones identificadas anteriormente como si se repitieran en profundidad, así como cualquier otra afección que se vea afectada por la actividad quinasa de RIPK1.

Por tanto, la presente invencción proporciona métodos para tratar tales afecciones, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (Ie) o una sal del mismo. "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invencción que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir RIPK1. 35

Los métodos para tratar afecciones asociadas a la quinasa RIPK1 pueden comprender la administración de compuestos de la Fórmula (I) solos o en combinación entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de tales afecciones. Por consiguiente, "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es eficaz para inhibir RIPK1 y/o tratar enfermedades asociadas con RIPK1. 40

Ejemplos de tales otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (CSAID), interleucina 10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, como la desoxiespergualina (DSG); medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides como prednisona o dexametasona; anticuerpos antiinflamatorios tales como vedolizumab y ustekinumab, inhibidores de quinasas antiinflamatorias tales como inhibidores de TYK2, agentes antivirales tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, Prograf); fármacos citotóxicos como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, rapamicina (sirolimus o Rapamune) o derivados de los mismos, y agonistas de FGF21. 45 50

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invencción, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians 'Desk Reference (PDR) o según lo determine un experto en la técnica. En los métodos de la presente invencción, tales otros agentes terapéuticos pueden administrarse antes, simultáneamente o después de la administración de los compuestos de la invencción. La presente invencción también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas a la quinasa RIPK1, que incluyen afecciones mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ y TNF- α , como se describió anteriormente. 55 60

Las composiciones inventivas pueden contener otros agentes terapéuticos como los descritos anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (ej., excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) de acuerdo con técnicas como las bien conocidas en la técnica de 65

la formulación farmacéutica.

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

5 Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una variedad de formas de dosificación sólidas y semisólidas. Tales vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, dichos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por una variedad de razones, *ej.*, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocido por los expertos en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y los factores implicados en su selección se encuentran en una variedad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., 1985.

20 Los compuestos de la Fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado para la afección que se va a tratar, lo que puede depender de la necesidad de un tratamiento específico del sitio o de la cantidad de fármaco a administrar. En general, se prefiere la administración tópica para enfermedades relacionadas con la piel, y se prefiere el tratamiento sistemático para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otros modos de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, como en forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; tópicamente, tales como en forma de soluciones, suspensiones, geles o ungüentos; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como mediante técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (*ej.*, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, como por inhalación de aerosol; tópicamente, como en forma de crema o ungüento; rectalmente como en forma de supositorios; o liposómicamente. Pueden administrarse formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los compuestos se pueden administrar en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede lograr con composiciones farmacéuticas adecuadas o, particularmente en el caso de liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

35 Composiciones de ejemplo para la administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

40 Ejemplos de composiciones para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de viscosidad y edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y tabletas de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, *ej.*, con tabletas moldeadas, comprimidas o liofilizadas. Las composiciones de ejemplo pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en tales formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión de la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (*ej.*, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (*ej.*, CARBOPOL 934®). También se pueden agregar lubricantes, deslizantes, aromatizantes, colorantes y estabilizadores para facilitar su fabricación y uso.

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

60 Composiciones de ejemplo para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, incluidos mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluido ácido oleico.

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

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por un experto en la técnica e incluye cantidades de dosificación de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1 ~ 50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que se pueden administrar en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular puede variar y dependerá de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, modo y momento de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la afección particular. Sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferiblemente especies de mamíferos tales como humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por tanto, cuando se usa el término "paciente" en el presente documento, se pretende que este término incluya a todos los sujetos, más preferiblemente especies de mamíferos, que se ven afectados por la mediación de los niveles de enzima RIPK1.

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

Ensayo de Fosforilación de Alto Contenido de MLKL

Se mantuvieron células de adenocarcinoma colorrectal humano HT29-L23 en medio RPMI 1640 que contenía FBS inactivado por calor al 10 %, penicilina-estreptomina al 1 % y HEPES 10 mM. Las células se sembraron a 2000 células/pocillo en microplacas tratadas con cultivo de tejidos de 384 pocillos (Greiner # 781090-3B) y se incubaron a 37 °C (5 % CO₂/95 % O₂) durante 2 d. El día del ensayo, las células se trataron con compuestos de prueba a concentraciones finales de 6,25 a 0,106 μM durante 30 min a 37 °C (5 % CO₂/95 % O₂). La necroptosis se indujo usando una mezcla de TNFα humano (35 ng/ml) (Peprotech #300-01A), mimético SMAC (de US 2015/0322111 A1) (700 nM) y Z-VAD (140 nM) (BD pharmingen # 51 -6936). Después de 6 h de incubación a 37 °C (5 % CO₂/95 % O₂), las células se fijaron con formaldehído al 4 % (ACROS 11969-0010) durante 15 min a temperatura ambiente, luego se permeabilizaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Triton-X-100 al 0,2 % durante 10 min. La fosforilación de MLKL se detectó usando anticuerpo anti-MLKL (fosfo S358) (Abcam # ab187091) (dilución 1:1000 en Tampón de Bloqueo [PBS suplementado con BSA al 0,1 %]) con incubación ON a 4 °C. Después de lavar tres veces en PBS, se agregaron Alexa-488 cabra anti-conejo (dilución 1:1000) (Life Technologies, A11008) y Hoechst 33342 (Life Technologies, H3570) (dilución 1:2000) en tampón de bloqueo durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de otros tres ciclos de lavados en PBS, las microplacas se sellaron y se adquirieron imágenes celulares en el generador de imágenes de alto contenido Cellomics ArrayScan VTI equipado con una cámara X1, Se tomaron imágenes fluorescentes utilizando un objetivo de 10x y los conjuntos de filtros 386-23 BGRFRN_BGRFRN y 485-20 BGRFRN_BGRFRN, para la fosforilación de núcleos y MLKL, respectivamente. Los conjuntos de imágenes se analizaron utilizando el software Compartmental Analysis Bioapplication (Cellomics). El nivel de fosforilación de MLKL se cuantificó como MEAN_CircRingAvgIntenRatio. La respuesta inhibitoria máxima se definió por la actividad inducida por Nec1s (CAS #: 852391-15-2, 6,25 μM). El valor de CI50 se definió como la concentración de compuesto que produce el 50 % de la inhibición máxima. Los datos se ajustaron utilizando la ecuación logística de 4 parámetros para calcular los valores de CI50 y Ymax.

Ensayo de unión RIPK1 HTRF

Se preparó una solución que contenía Anti GST-Tb 0,2 nM (Cisbio, 61GSTTLB), sonda 90,6 nM y His-GST-TVMV-hRIPK1 1 nM (1-324) en tampón FRET (HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, 0,05 mg/ml de BSA). Usando Formulatrix Tempest, la solución de detección de anticuerpo / enzima/sonda (2 ml) se dispensó en pocillos de una placa 1536 (placa negra de poliestireno de baja unión 1536 (Corning, 3724)) que contenía 10 nl de compuestos de interés a la concentración apropiada en DMSO. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. FRET se midió con el lector de placas EnVision (Excitación: 340 nM, Emisión: 520 nM/495 nM). La señal total (0 % de inhibición) se calculó a partir de pocillos que contenían solo 10 nl de DMSO. Señal en blanco (inhibición del 100 %) calculada a partir de pocillos que contienen 10 nl de estaurosporina 15 nM y controles internos.

Clonación y Expresión de Baculovirus de constructo RIPK1

La región codificante de RIPK1 humana (1-324) flanqueada por el sitio NdeI en el extremo 5' y el codón de parada TGA y el sitio XhoI en el extremo 3' se optimizó con codones y se sintetizó el gen en GenScript USA Inc. (Piscataway, NJ) y se subclonó en un vector pFastBac1 modificado (Invitrogen, Carlsbad, CA) con etiqueta His-GST-TVMV de extremo N terminal, para generar His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324)-pFB. La fidelidad del fragmento sintético se confirmó

mediante la secuenciación.

Se generó baculovirus para el constructo utilizando el sistema de expresión de baculovirus Bac-to-Bac (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Brevemente, se aisló el bÁcrido recombinante de células competentes de *E. coli* DH10Bac transformadas (Invitrogen) y se usó para transfectar células de insecto *Spodoptera frugiperda* (Sf9) (Invitrogen). El baculovirus se recopiló 72 horas después de la transfección y se preparó un stock de virus infectando células Sf9 frescas en una proporción de 1/1000 (v/v) durante 66 horas.

Para la producción de proteínas a gran escala, las células Sf9 (Expression System, Davis, CA) cultivadas en medio de insectos ESF921 (Expression System) a 2×10^6 células/ml se infectaron con stock de virus a una concentración de 1/100

Relación (v/v) durante 66 horas. La producción se llevó a cabo a una escala de 10 L en una bolsa de celdas de 22 L (GE Healthcare Bioscience, Pittsburgh, PA) o a una escala de 20 L en una bolsa de celdas de 50 L utilizando WAVE-Bioreactor System 20/50 (GE Healthcare Bioscience). Las células infectadas se recopilaron mediante centrifugación a 2000 rpm durante 20 min a 4 °C en una centrífuga SORVALL® RC12BP. Los sedimentos celulares se almacenaron a -70 °C antes de purificar la proteína.

Purificación de His-GST-TVMV-hRIPK1 (1-324)

La pasta celular que contenía RIPK1 se resuspendió en Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, imidazol 10 mM, glicerol al 5 %, MgSO₄ 5 mM, TCEP 1 mM, 25 U/ml de benzonasa e inhibidor de proteasa completo (1/50 ml, Roche Diagnostics, Indianápolis, IN). Las células se lisaron mediante cavitación con nitrógeno usando un recipiente a presión sin agitar @ 525 PSI (Parr Instrument Company, Moline, IL). La suspensión se aclaró mediante centrifugación a 136,000 x g durante 40 min, a 4 °C. El lisado se decantó del sedimento y se pasó a través de un cartucho NiNTA Superflow de 5 ml (Qiagen, Valencia, CA) usando un AKTA Pure (GE Healthcare). La columna se eluyó con gradiente lineal de 10 CV en Tris 7,5 mM, NaCl 150 mM, imidazol 500 mM, glicerol al 5 %, TCEP 1 mM. Las fracciones de los picos se agruparon y cargaron directamente en una columna GSTrap 4B de 5 ml (GE Healthcare). La columna se lavó con Tris 7,0 mM, NaCl 150 mM, glicerol al 5 %, DTT 1 mM y se eluyó en un gradiente lineal de 10 CV en Tris 8,0 mM, NaCl 150 mM, glutatión reducido 20 mM, glicerol al 5 %, DTT 1 mM. Las fracciones identificadas por SDS-PAGE que contenían RIPK1 se agruparon y concentraron usando concentradores de rotación MWCO de 30 kDa (Amicon Ultra-15, Millipore, Billerica, MA) y se cargaron en una columna HiLoad 26/600 Superdex 200 (GE Healthcare) equilibrada en 25 mM Tris 7,5, NaCl 150 mM, TCEP 2 mM, glicerol al 5 %. La proteína RIPK1 eluyó como un dímero de la columna SEC.

El rendimiento fue ~ 8 mg/l con una pureza > 95 % según se determinó mediante el análisis en gel SDS-PAGE con tinción de Coomassie. El análisis LCMS de la proteína mostró que la proteína había perdido la metionina de extremo N-terminal, tenía un sitio fosforilado y estaba parcialmente acetilada. La proteína se dividió en alícuotas y se almacenó a -80 °C.

Ensayo de unión PI3Kδ HTRF

Se preparó una solución que contenía Anti GST-Tb 0,2 nM (Cisbio, 61GSTTLB), sonda 40 nM y PIK3Cδ marcado con GST 1 nM en complejo con PIK3R1 (Invitrogen # PV5273) en tampón FRET (HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, 0,05 mg/ml de BSA). Usando Formulatrix Tempest, la solución de detección de anticuerpo / enzima/sonda (2 ml) se dispuso en pocillos de una placa 1536 (placa negra de poliestireno de baja unión 1536 (Corning, 3724)) que contenía 10 nL de compuestos de interés a la concentración apropiada en DMSO. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. FRET se midió con el lector de placas EnVision (Excitación: 340 nM, Emisión: 520 nM/495 nM). La señal total (0 % de inhibición) se calculó a partir de pocillos que contenían solo 10 nL de DMSO. Señal en blanco (inhibición del 100 %) calculada a partir de pocillos que contienen 10 nL de estaurosporina 15 nM y controles internos.

Los compuestos preferidos tienen poca o ninguna actividad contra PI3K, preferiblemente los compuestos tienen una actividad PIK3 de 1 μM o mayor.

Usando estos ensayos, se determinaron los valores de CI50 de los siguientes compuestos. Ver **Tabla A**. Sólo los compuestos de los ejemplos 29-31, 108, 109, 123 y 315 son de la invención. Los otros ejemplos son solo de referencia.

Tabla A

Ejemplo n.º	RIPK1 IC50 (nM)	pMI,KL IC50 (nM)	PIK3CD IC50 μM
1	1,2	1,3	
2	2,1	1,0	>15
3	3,9	0,6	>15
4	4,3	1,0	>15

ES 2 987 662 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	RIPK1 IC50 (nM)	pM1,KL IC50 (nM)	PIK3CD IC50 µM
5	6,4	2,6	>15
6	5,8	2,3	>15
7	10	13	>15
8	5,1	2,3	>15
9	6,2	2,4	>15
10	9,4	2,5	>15
11	1,2	5,9	>15
12	3,0	9,2	>15
13	0,6	27	>15
14	1,1	1,1	>15
15	1,5	1,7	>15
16	0,7	0,4	>15
17	1,9	2,5	
18	8,9		
19		7,7	>15
20		3,6	>15
21	6,4	3,1	
22	78	411	
23	12	61	>15
24	1,5	0,9	>15
25	3,6	4,1	>15
26	233	696	>15
27	60	198	>15
28	5,1	4,9	8,8
29	2,2	0,7	>15
30	4,5	0,5	
31	2,4	0,8	>15
32	2,2		>15
33	1,0	0,7	>15
34	0,8	1,0	>15
35	2,0	0,9	3,9
36	4,5	2,7	>15
37	21	41	>15
38	4,7	6,0	>15
39	163	397	>15
40	3,8	1,5	>15
41	5,4	7,7	>15
42	1,3	2,8	>15
43	3,2	2,6	11
44	1,3	2,5	
45	3,0	7,4	
46	1,9	2,4	
47	3,3	2,3	>15
48	4,5	2,6	
49	2,5	2,6	
50	0,3	1,9	>15
51	3,7	1,8	>15
52	0,3	1,1	>15
53	1,2	0,9	14
54	2,7	1,0	>15
55	0,3	0,9	>15
56	4,5	0,4	>15
57	3,1	1,9	>15
58	2,1	2,3	>15
59	2,5	1,2	>15
60	1,0	1,3	>15
61		0,8	
62		1,1	

ES 2 987 662 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	RIPK1 IC50 (nM)	pMI,KL IC50 (nM)	PIK3CD IC50 µM
63		1,9	13
64	12	8,0	15
65	28	27	>15
66		1,2	>15
67	4,4	1,3	>15
68	3,6	0,6	>15
69	1,4	0,4	>15
70	11	8,1	>15
71	18	21	>15
72	102	89	15
73	43	73	>15
74	13	8,2	>15
75	3,2	4,3	
76	1,5	3,3	
77	2,9	7,7	
78	19	9,9	
79	4,8	19	
80	9,0	27	
81	24	38	
82	27	26	12
83	29	17	11
84	1,6	1,1	>15
85	2,1	0,5	
86	2,2	7,5	
87	8,6		
88	3,6	2,4	
89	7,7		>15
90		15	>15
91		34	8,0
92		11	5,2
93		256	11
94	3,8	4,8	>15
95	3,0	5,9	>15
96		39	>15
97	1,3	6,4	>15
98	2,8	1,2	>15
99	5,5	2,9	>15
100		27	>15
101	4,8	2,9	>15
102		7,6	>15
103		2,064	>15
104		0,3	
105		0,5	
106		0,5	
107		0,4	
108	6,7	1,0	7,7
109	4,2	1,3	8,5
110			
111			
112	3,3	0,9	>15
113	3,5	0,9	>15
114	6,7	4,5	>15
115	3,6	1,4	>15
116			
117			
118			
119			
120		1,4	
121		1,0	

ES 2 987 662 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	RIPK1 IC50 (nM)	pMI,KL IC50 (nM)	PIK3CD IC50 µM
122			
123	5,7	0,8	
124		1,4	
125		2,9	
126			
127		9,7	
128	5,0	1,2	
129	3,5	1,7	
130	7,4	2,9	4,9
131			
132	8,4	1,1	>15
133	3,8		>15
134	2,9	1,5	>15
135	5,6	0,5	>15
136	5,9	1,4	>15
137	9,7	0,9	
138	11	0,2	
139		7,4	>15
140	0,6	13	>15
141	22	38	>15
142	3,3	2,5	>15
143		2,4	>15
144		4,2	>15
145	21	35	>15
146	0,6	2,4	>15
147	9,4	21	13
148	8,3	17	5,0
149	8,2	1,3	>15
150	1,8	5,7	>15
151	2,8	0,8	
152	2,3	0,5	>15
153	4,1	8,3	>15
154	4,7	1,4	>15
155	2,7	0,6	>15
156	5,8	0,8	>15
157	3,1	6,7	
158	3,4	3,7	>15
159	2,5	1,9	>15
160	0,8	0,3	>15
161	>15000	135	
162	1,6	3,1	
163	0,3	1,3	
164	2,8	2,9	
165	1,6	2,8	
166	2,1	5,1	
167	15	7,8	
168	0,3	1,1	
169	0,9	28	
170	0,1	1,4	
171	1,6	10	
172	1,3		
173	0,9	0,9	
174	2,8	1,4	
175	2,7	7,8	
176	0,3	1,9	
177	1,8	23	
178	0,9	22	
179	0,3	3,7	
180	2,0	10	

ES 2 987 662 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	RIPK1 IC50 (nM)	pML,KL IC50 (nM)	PIK3CD IC50 µM
181	1,7	0,3	
182	1,2	2,9	
183	0,4	1,0	
184	4,8	0,4	1,7
185	0,6	1,4	12
186	2,9	0,2	12
187	3,2	1,7	>15
188	6,3	0,3	9,4
189	11	38	5,6
190	3,3	0,7	>15
191	2,6	1,4	>15
192	3,5	1,2	
193	8,7	15	
194		8,8	
195	8,4	1,0	
196	14	1,0	
197		0,3	
198	6,4	1,3	>15
199	1,4	0,6	>15
200	4,7	0,8	
201	6,7	0,9	
202	13	2,1	
203	5,6	2,7	
204	5,8	2,7	
205	6,2	5,1	
206	7,7		
207	1,8	0,6	
208	2,6	0,2	
209		80	
210		2,5	
211		45	
212		0,8	
213		13	
214		0,9	
215	8,7	6,6	
216	4,7	0,4	
217	18	70	>15
218	15	75	>15
219		42	>15
220		36	>15
221	3,2	0,9	>15
222	3,2	1,0	>15
223	5,8	71	>15
224	5,2	4,1	>15
225	19	3,8	
226	8,3	2,2	
227	15	0,7	>15
228	0,9	1,0	>15
229	5,0	0,7	9,4
230	6,4	2,6	>15
231	2,0	1,2	>15
232	4,5	3,0	>15
233	2,6	0,5	
234	8,4	3,0	
235	4,3	0,6	
236	3,4	0,9	
237		86	
238	16	1,9	>15
239	55	26	>15

ES 2 987 662 T3

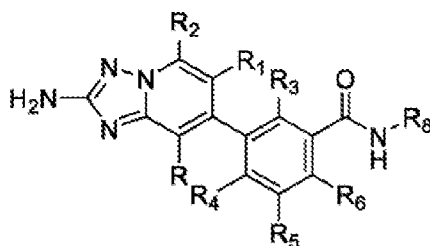
(continuación)

Ejemplo n.º	RIPK1 IC50 (nM)	pMI,KL IC50 (nM)	PIK3CD IC50 µM
240		3,1	
241	10	1,2	
242	9,1	1,0	
243	4,7	1,2	
244	2,7	1,2	
245	19	3,7	
246	15	2,2	
247	13	21	>15
248	22	20	>15
249	2,1	10	>15
250	13	21	>15
251	16		>15
252	7,2	2,7	
253	2,4	1,2	
254	3,5	4,1	
255	17	79	
256	3,2		
257	8,9	5,9	
258	12	9,1	>15
259	30	69	>15
260	8,4	3,2	
261	40	79	
262	14	45	
263	21	48	
264	6,2	1,0	>15
265	4,1	3,6	>15
266	13	2,4	>15
267	2,8	1,0	>15
268	3,8	4,3	8,8
269	4,6	1,5	>15
270	11	3,1	>15
271	1,5	1,8	11
272	6,8	11	>15
273	3,9	37	
274	19	0,7	
275	6,5	1,5	>15
276	3,7	8,4	
277	36	69	>15
278	13	38	>15
279		8,3	>15
280	15	1,4	11
281	7,2	1,3	>15
282	2,2	1,1	>15
283	0,5	1,0	
284	3,5	1,1	
285		0,8	
286		1,0	
287		0,8	
288		1,0	
289		1,7	
290	4,8	0,5	
291	1,0	2,4	
292	2,4	1,0	
293	1,2	1,7	
294	1,9	1,9	>15
295	3,3	1,4	>15
296	15	22	10
297	3,7	1,6	>15
298	2,9	0,5	8,0

(continuación)

Ejemplo n.º	RIPK1 IC50 (nM)	pM1,KL IC50 (nM)	PIK3CD IC50 µM
299	16	37	10
300	9,7	0,6	
301	21	1,0	
302	2,5	1,5	>15
303	2,4	0,4	>15
304	4,8	2,8	>15
305	1,6	0,6	
306	11	4,2	
307	9,6	14	
308	12	9,0	
309	6,2	11	
310	5,7	20	
311	5,0	0,8	
312	5,7	0,9	
313		3,8	
314		17	
315	6,9	0,4	
316	8,5	25	

Métodos de Preparación



Fórmula (I)

5

Los compuestos de la Fórmula (I) y los intermedios usados en la preparación de compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse usando los procedimientos que se muestran en los siguientes ejemplos y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usados en estos ejemplos, y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes, pero pretenden demostrar cómo se pueden preparar los compuestos de la Fórmula (I). Los materiales de partida y los reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en el presente documento, generalmente están disponibles comercialmente, o se informan en la bibliografía química, o se pueden preparar mediante el uso de procedimientos descritos en la bibliografía química.

10

15

Las abreviaturas utilizadas en la presente, se definen a continuación: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "L" para litro o litros, "ml" para mililitros o mililitros, "µl" para microlitros o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimoles o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "RT" para temperatura ambiente, "ON" para toda la noche, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "CVs" para volúmenes de columna, "MW" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Mass Spec" para espectrometría de masas, "m/z" para masa por unidad de carga, "ESI" para espectroscopía de masas de ionización por electropulverización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "APCI" para ionización química a presión atmosférica, "LCMS" o "LC/MS" para cromatografía líquida y espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "prep" para preparativa, "SFC" para cromatografía de fluidos supercríticos, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "Rf" para factor de retención, "UV" para ultravioleta, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto Overhauser nuclear, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para ancho, "MHz" para megahercios y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

30

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo

Bu	butilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
BISPIN	Bis(pinacolato)diboro
Boc	terc-butiloxicarbonilo
ACN	acetonitrilo
AcOH o HOAc	ácido acético
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
CBz	carbobenciloxi
DAST	Trifluoruro de dietilamonoazufre
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DIEA/DIPEA/Base de Hünig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2- dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfoxido
EDC/EDCI	N-(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
Et ₃ N o TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
HCl	ácido hidroclicó
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
KOAc	acetato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
LG	grupo saliente
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
m-CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeCN o ACN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MeI	yodometano
MgSO ₄	sulfato de magnesio
NBS	<i>N</i> -bromosucinimida
NCS	<i>N</i> -clorosucinimida
NH ₄ OAc	acetato de amonio
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio(II)
Pd/C	paladio sobre carbono
PdCl ₂ (dtbpf)	[1,1'-Bis(di- <i>terc</i> -butilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno] dicloropalladio (II)
PG	Grupo protector
PTFE	politetrafluoroetileno o teflón
SiO ₂	óxido de sílice o gel de sílice
S-Phos o SPhos	diciclohexil(2', 6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il) fosfina
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
TMS-Cl	cloruro de trimetilsililo
X-Phos o XPhos	2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo
XPhos Pd G2	Precatalizador XPhos de segunda generación, cloro (2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)

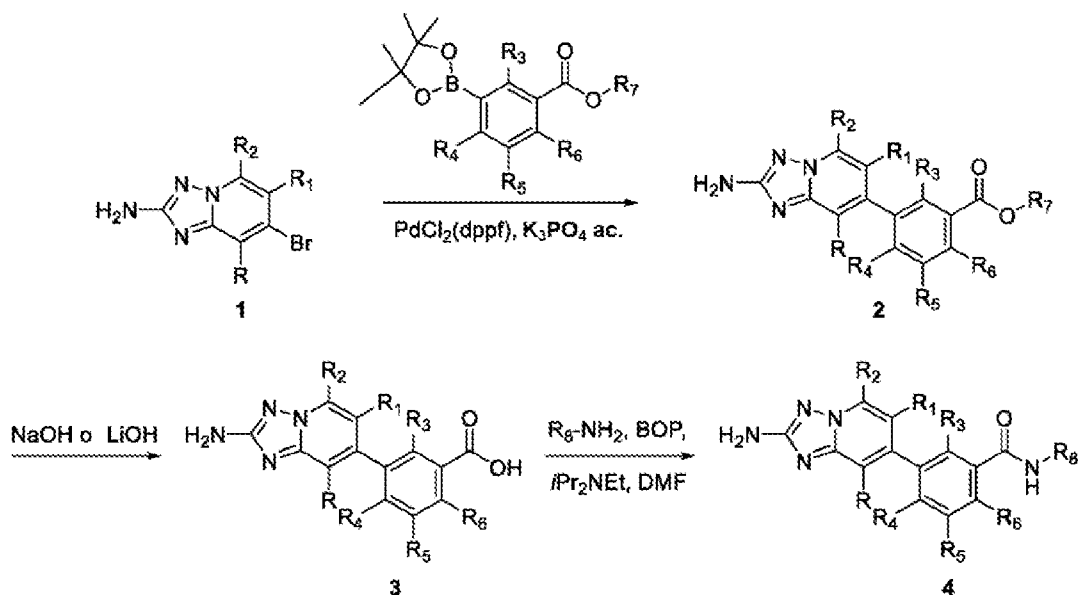
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante muchos métodos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica (Maffrand, J. P., *Heterocycles*, 16 (1): 35-7 (1981)). Los esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la técnica puede usar para preparar los compuestos descritos en el presente documento. La numeración de los grupos R dentro del esquema tiene fines ilustrativos y no pretende limitar las reivindicaciones. Diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica. Además, los diversos pasos de la síntesis se pueden realizar en una secuencia alternativa para proporcionar el compuesto o compuestos deseados.

Ejemplos de compuestos de la presente invención preparados mediante métodos descritos en los esquemas generales en la sección de intermedios y ejemplos se exponen a continuación. Los compuestos de ejemplo se preparan típicamente como mezclas racémicas. La preparación de ejemplos homquirales se puede llevar a cabo mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, compuestos homquirales se pueden preparar por separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Alternativamente, los compuestos de ejemplo pueden prepararse por métodos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero no se limitan a, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en intermedios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantio enriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

Los siguientes esquemas son ilustrativos para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los grupos R en los esquemas no se correlacionan necesariamente con los grupos R en otras partes de la especificación, y no se pretende que limiten las modalidades de la invención.

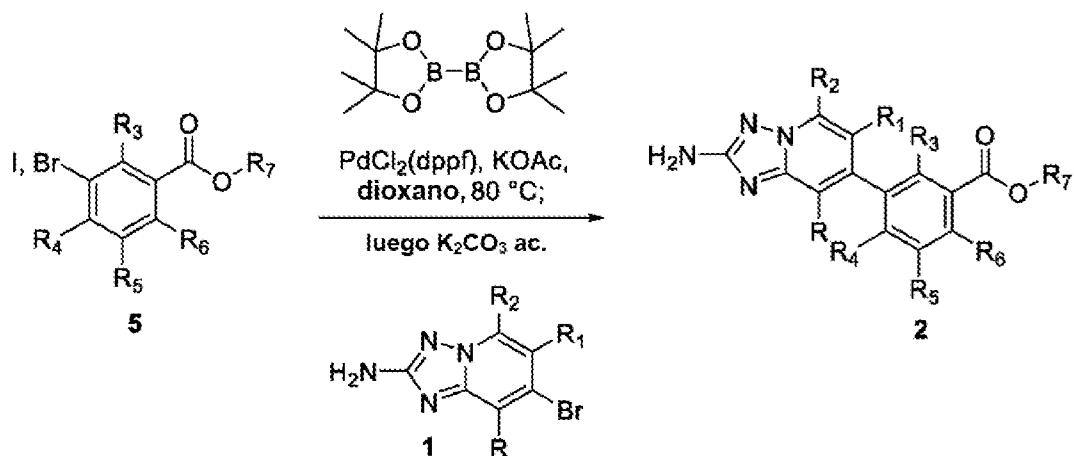
El esquema 1 ilustra un enfoque para la síntesis de compuestos ejemplificados por **4**. La funcionalización del material de partida **1** se puede lograr mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki (Miyaura, N. y Suzuki, A. *Chemical Reviews*, 95: 2457-2483, 1995) para proporcionar compuestos del tipo ejemplificado por **2**. La hidrólisis del éster en **2** produce un ácido carboxílico o una sal de carboxilato que puede funcionalizarse mediante amidación (Tetrahedron, 61:10827-10852, 2005) para producir compuestos tales como **4**. La funcionalización apropiada de los intermedios usados en esta invención para preparar compuestos similares a **4** se puede lograr mediante la reacción de Suzuki o reacciones simples conocidas por los expertos en la técnica.

Esquema 1



El esquema 2 ilustra un método alternativo para acceder a intermedios como el **2**. En este escenario, un halobenceno como el **5** puede sufrir una conversión *in situ* al boronato. La adición de **1** y una base acuosa permite que se produzca el segundo acoplamiento. Es importante destacar que este método para acceder a **2** también se puede ejecutar a la inversa. Específicamente, **1** puede experimentar conversión *in situ* al boronato y luego experimentar acoplamiento con haluro **5** para producir intermedios ejemplificados por **2**.

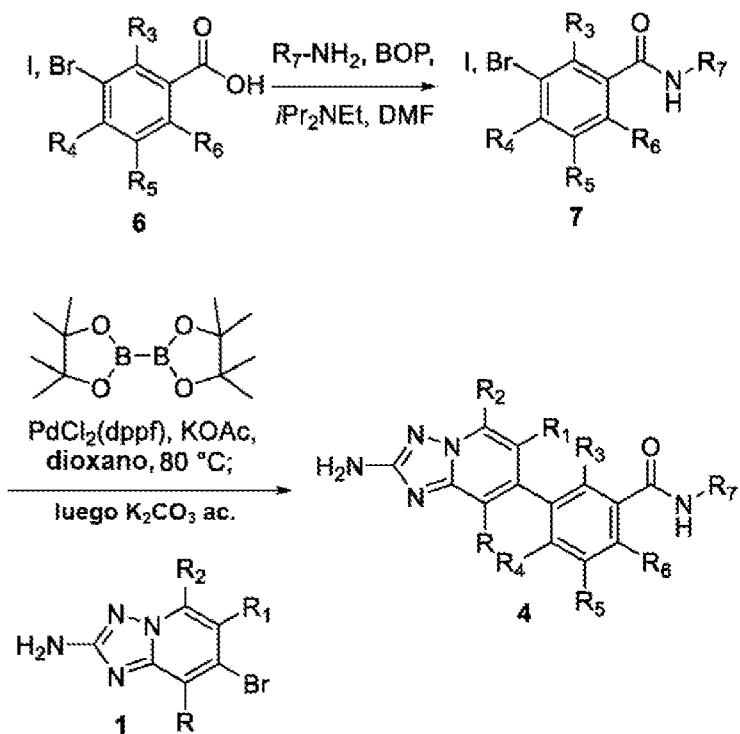
Esquema 2



- 5 El esquema 3 detalla una preparación alternativa de compuestos caracterizados por 4, El ácido carboxílico 6 puede experimentar una química de amidación en diversas condiciones conocidas por los expertos en la técnica para producir intermediarios como el 7, Los intermediarios como 7 pueden sufrir una conversión *in situ* en un boronato, seguida de un acoplamiento con 1 para producir compuestos similares a 4, Alternativamente, el compuesto 1 puede sufrir una conversión *in situ* en el boronato, seguido de un acoplamiento con 7 para producir compuestos tales como 4.

10

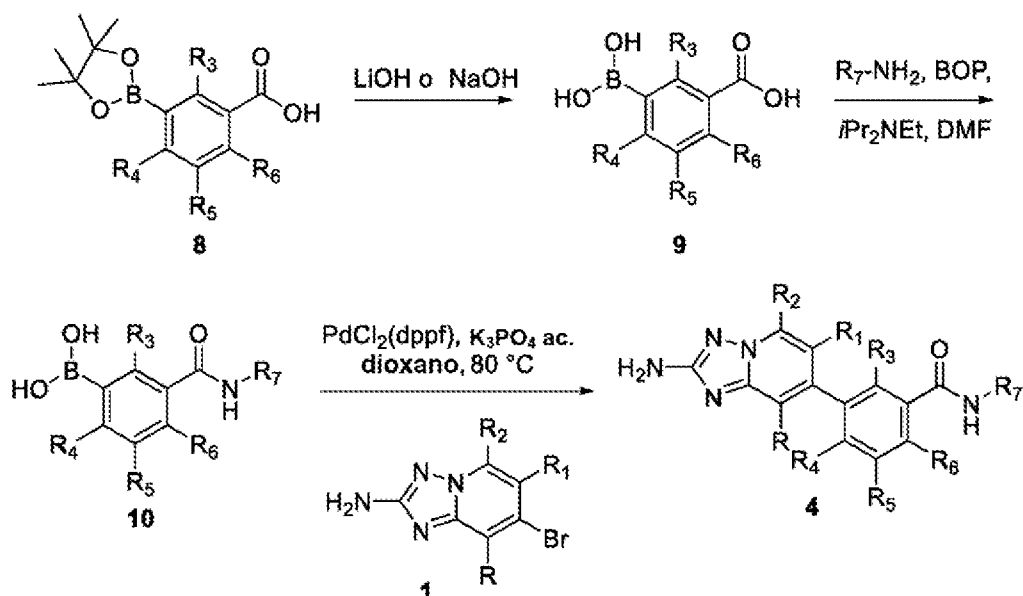
Esquema 3



- 15 El esquema 4 detalla otra preparación alternativa para compuestos similares al 4, Los ésteres de boronato como el 8 se pueden hidrolizar a sus homólogos ácidos. Los ácidos carboxílicos pueden sufrir amidación en una variedad de condiciones conocidas por los expertos en la técnica para producir compuestos tales como 10, El acoplamiento de Suzuki con 1 produce compuestos similares a 4.

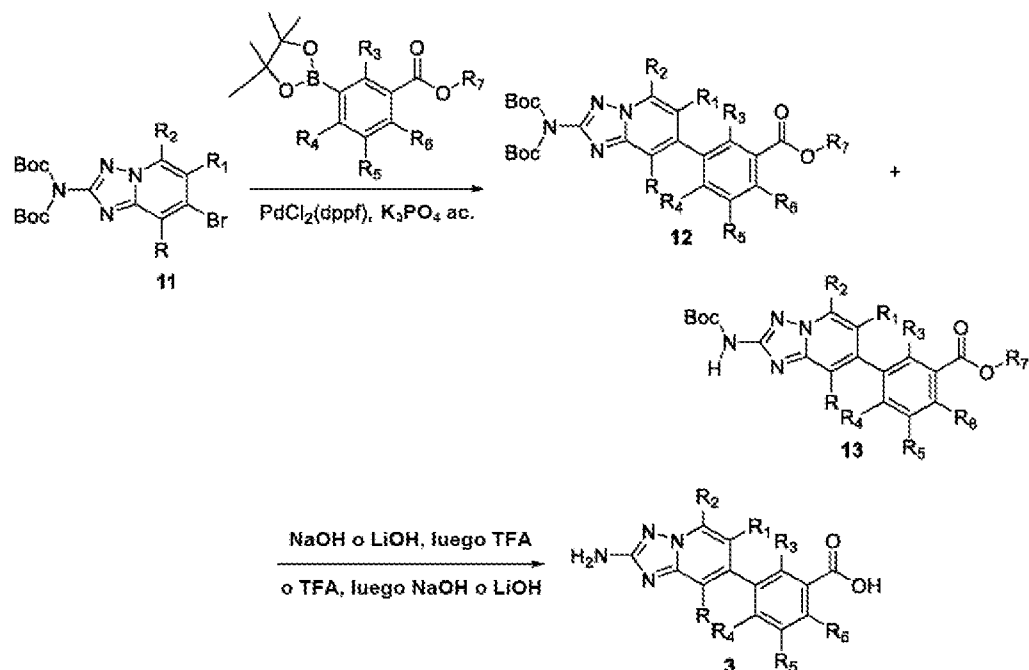
20

Esquema 4



- 5 El esquema 5 ilustra otro enfoque para proporcionar compuestos como 3. En este ejemplo, la funcionalización del material de partida 11 protegido con N-Boc se puede lograr mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki para proporcionar compuestos tales como 12 directamente o una mezcla de compuestos del tipo ejemplificado por 12 y 13, Intermedios tales como 12 y 13, ya sea por separado o como una mezcla, se pueden convertir en 3 mediante hidrólisis del éster seguido de un tratamiento posterior con TFA. Alternativamente, los intermedios como 12 y 13 se pueden tratar primero con TFA, seguido de hidrólisis del éster, para proporcionar los compuestos ejemplificados por 3.
- 10

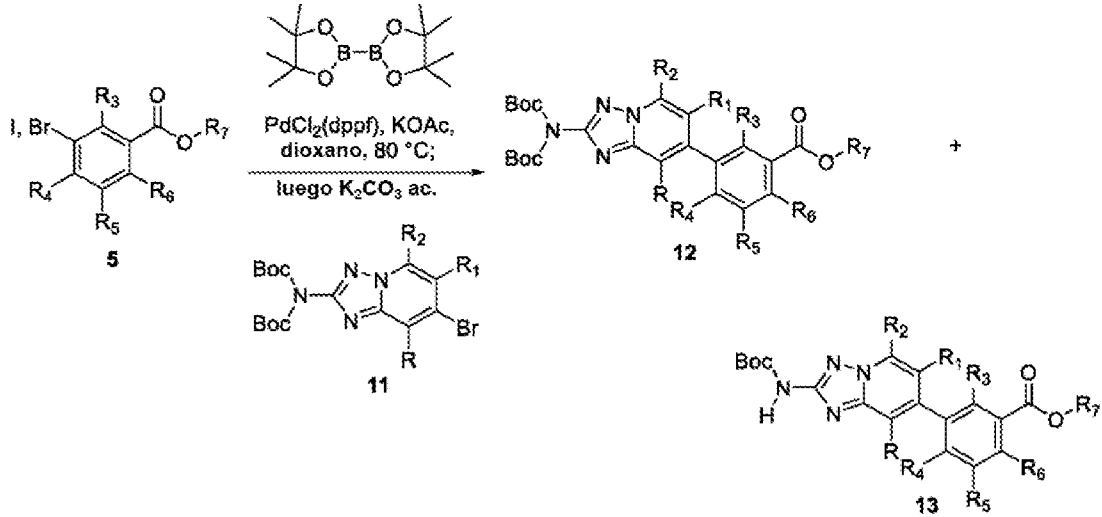
Esquema 5



- 15 El esquema 6 ilustra un método alternativo para acceder a intermedios tales como 12 y 13. En este escenario, un yodo o bromobenceno como el 5 puede sufrir una conversión *in situ* al boronato. La adición de 11 y una base acuosa permite que se produzca el segundo acoplamiento. Es importante destacar que este método para acceder a 12 solo o una mezcla de 12 y 13 también se puede ejecutar a la inversa. Específicamente, 11 puede sufrir una conversión *in situ* en

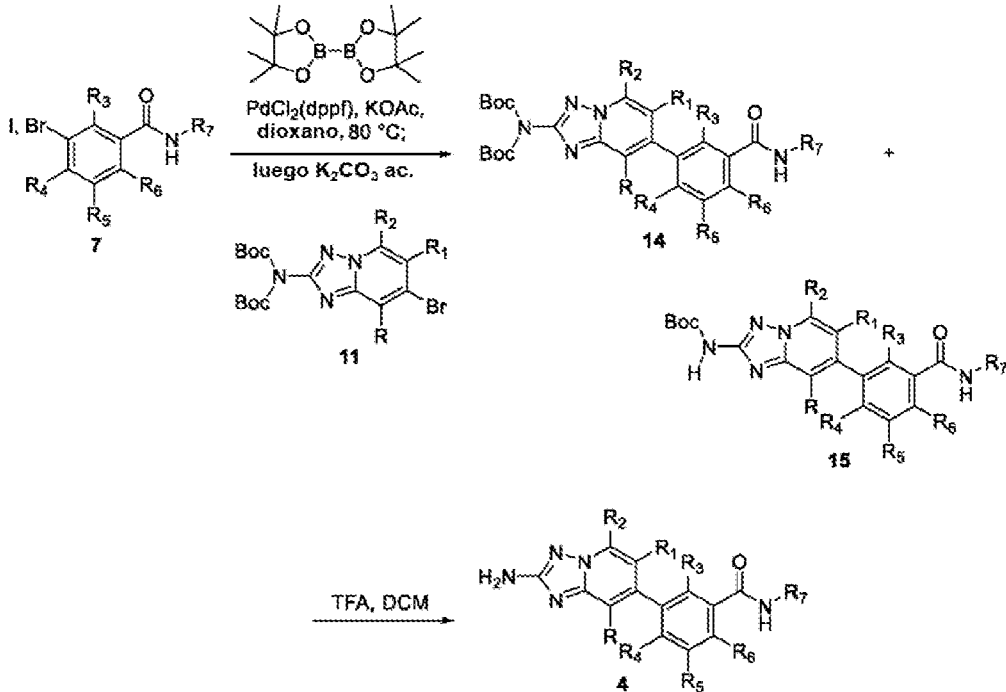
el boronato y luego someterse a un acoplamiento con haluro **5** para producir intermedios ejemplificados por **12** y **13**.

Esquema 6



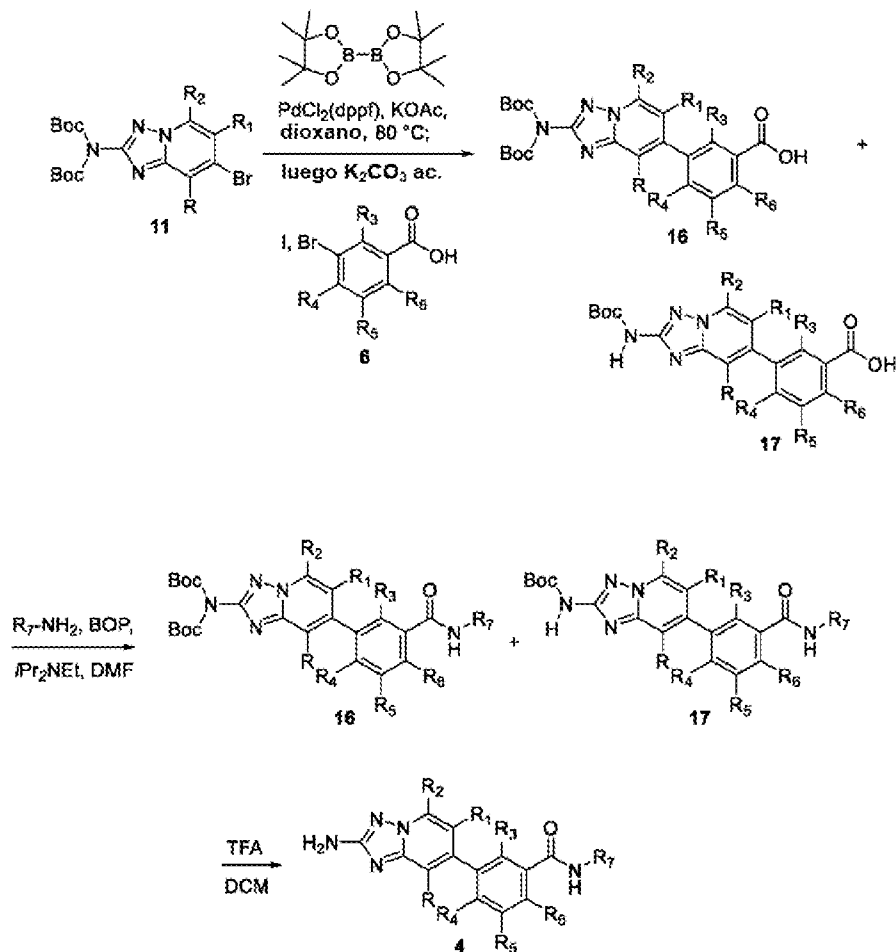
5 El esquema 7 detalla una preparación alternativa de compuestos caracterizados por **4**, Intermedios tales como **7** pueden sufrir una conversión *in situ* en un boronato, seguido de un acoplamiento con **11** para proporcionar una mezcla de compuestos del tipo ejemplificado por **14** y **15**, Alternativamente, el **11** puede sufrir una conversión *in situ* en el boronato, seguido de un acoplamiento con **7** para producir materiales como **14** y **15**, Intermedios tales como **14** y **15** se pueden tratar con TFA para proporcionar compuestos similares a **4**.

Esquema 7



15 El esquema 8 detalla otra preparación de compuestos caracterizados por **4**, Compuestos tales como **11** pueden sufrir una conversión *in situ* en un boronato, seguido por acoplamiento de Suzuki con el haluro de ácido carboxílico **6** para proporcionar bien sea **16** o una mezcla de compuestos del tipo ejemplificado por **16** y **17**, Amidas tales como **16** y **17** se pueden tratar con TFA por separado o como una mezcla para proporcionar compuestos similares a **4**.

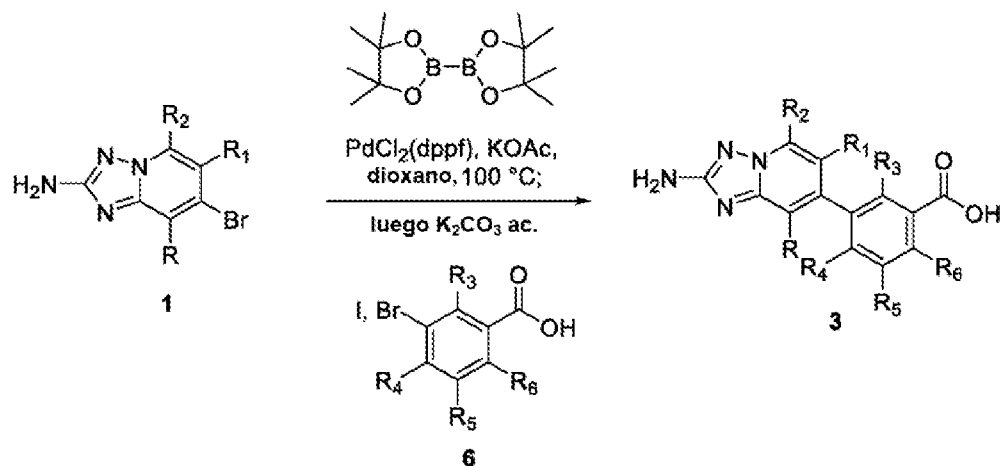
Esquema 8



- 5 El esquema 9 proporciona medios alternativos para preparar compuestos ejemplificados por 3, Compuestos de tipo 1 se pueden convertir en su respectivo éster de boronato *in situ*. El posterior acoplamiento de Suzuki con el haluro de ácido carboxílico 6 proporciona intermedios tales como 3.

Esquema 9

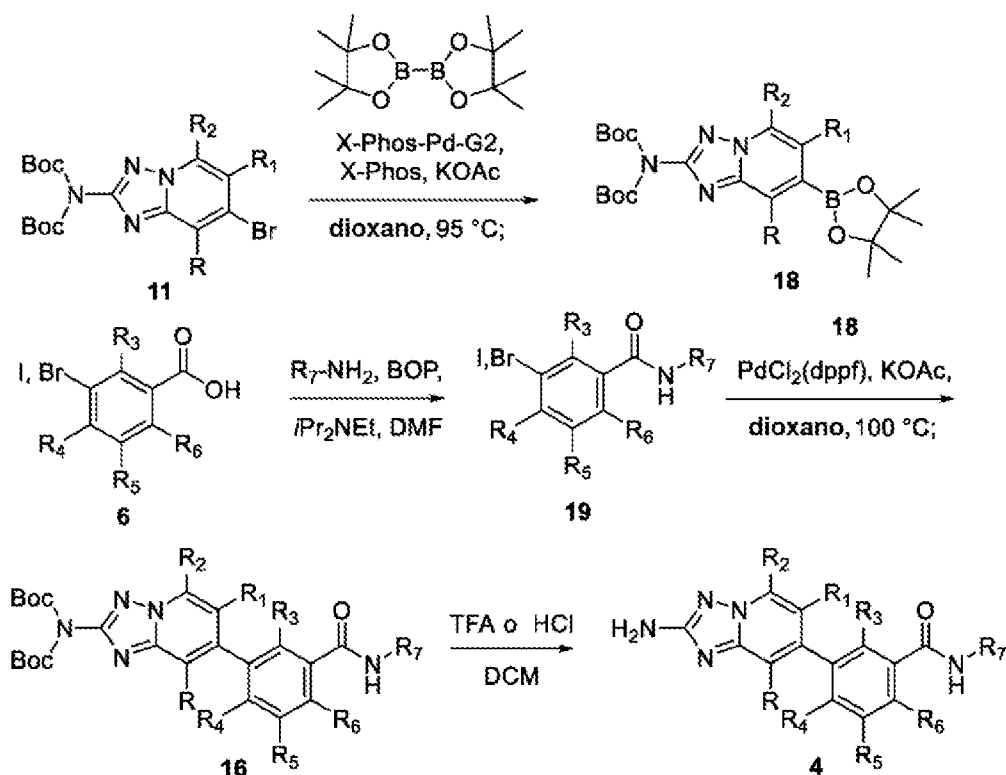
10



- 15 El esquema 10 ilustra un enfoque alternativo para proporcionar compuestos tales como 4, En este ejemplo, los compuestos tales como el 11 se pueden convertir en un boronato mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki para proporcionar compuestos tales como el 18, El acoplamiento de ácidos tales como el 6 con aminas puede producir

amidas como **19** utilizando agentes de acoplamiento estándar como BOP o HATU. Intermedios tales como el **18** y **19** se pueden acoplar mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki para proporcionar compuestos como el **16**. El tratamiento con un ácido como TFA o HCl puede proporcionar compuestos como **4**.

5 Esquema 10



10 La purificación de intermedios y productos finales se llevó a cabo a través de cualquier cromatografía normal o de fase inversa. La cromatografía en fase normal se llevó a cabo utilizando cartuchos de sílice preenvasados eluyendo con gradientes de hexanos y acetato de etilo o diclorometano y metanol a menos que se indique lo contrario. La HPLC o LCMS preparativa de fase inversa se llevó a cabo típicamente usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA, UV 220 nm), o con gradientes de Disolvente A (95 % agua, 5 % acetonitrilo, 0,1 % TFA) y Disolvente B (5 % agua, 95 % acetonitrilo, 0,1 % TFA, UV 220 nm), o con gradientes de Disolvente A (98 % de agua, 2 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y Disolvente B (98 % de acetonitrilo, 2 % de agua, 0,05 % de TFA, UV 254 nm), o con gradientes de Disolvente A (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo con 10 mM acetato de amonio) y Disolvente B (95 % de acetonitrilo, 5 % de agua con acetato de amonio 10 mM).

20 En la mayoría de los ejemplos, se utilizaron dos inyecciones de LCMS analíticas para determinar la pureza final.

Método A: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µM; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, luego una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Método B Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, luego una retención de 0,75 min al 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

30 En una minoría de ejemplos se utilizaron inyecciones de HPLC analítica para determinar la pureza final.

Método A: Columna: Sunfire C18, 3,0 x 150 mm, partículas de 3,5 µM; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 0-100 % de B durante 10 min; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 y 254 nm.

Método B: Columna: Xbridge Fenilo, 3,0 x 150 mm, partículas 3,5 µM; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 0-100 % de B durante 10 min; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 y 254 nm.

Método C: Columna: XBridge C18, 3,0 x 150 mm, partículas de 3,5 µm; Fase móvil A: 5:95 metanol: agua con bicarbonato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol: agua con bicarbonato de amonio 10 mM; Degradado: 0-100 % B durante 15 minutos; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 y 254 nm.

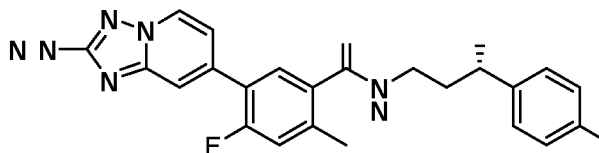
5 Método D: Columna: Xbridge Fenilo, 3,0 x 150 mm, partículas 3,5 µm; Fase móvil A: 5:95 metanol: agua con bicarbonato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol: agua con bicarbonato de amonio 10 mM; Degradado: 0-100 % B durante 15 minutos; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 y 254 nm.

10 La mayoría de los análisis de espectros de masas fueron: LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ BEH C18, 2,11 x 50 mm, 1,7 µm; Fase móvil A: 2:98 agua:acetonitrilo con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 98:2 acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 0-100 % B durante 2 minutos; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Las RMN de protones se realizaron con supresión de agua a menos que se indique lo contrario.

15 Sólo los compuestos de los ejemplos 29-31, 108, 109, 123 y 315 pertenecen a la invención. Los otros ejemplos son solo de referencia.

20 Ejemplo 1: (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida



25 **1A:** 5-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo: Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con una barra de agitación, [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II) (66,0 mg, 0,102 mmol), *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,41 g, 3,40 mmol) y 4-fluoro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,00 g, 3,40 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de 1,4-dioxano (17 ml) y fosfato tripotásico (2 M en H₂O) (5,10 ml, 10,2 mmol). La mezcla resultante se desgasificó burbujando N₂ durante 5 min, luego la mezcla se agitó a durante 16 h. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, gradiente de elución EtOAc en Hex 0 % a 25 % a 50 %) para producir 5-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (0,810 g, 2,02 mmol, rendimiento del 60 %) como producto principal, y 5-(2-(di-*tert*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (0,520 g, 1,04 mmol, rendimiento del 31 %) como el producto menor.

30 5-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoato: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,63 - 8,55 (m, 1H), 8,15 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 7,11 (d, *J*=11,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,56 (d, *J*=0,8 Hz, 9H).

MS ESI m/z 501,1 (M+H)⁺

40 **1B:** Ácido 5-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoico: Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación y 5-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (1,06 g, 2,64 mmol), seguido de la adición de THF (11 ml), MeOH (2,2 ml) e hidróxido de sodio, acuoso 1 M (7,92 ml, 7,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y HCl acuoso 1 N (100 ml). Se agitó la mezcla y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó con MgSO₄ anhidro y se filtró a través de celite. El ácido 5-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoico crudo (1,00 g, 2,59 mmol) así obtenido se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS ESI m/z 387,0 (M+H)⁺

50 **1C:** Ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoico: Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con una barra de agitación y ácido 5-(2-((*tert*-butoxicarbonil) amino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoico (1,00 g, 2,59 mmol), seguido de la adición de DCM (6,47 ml) y TFA (6,47 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir ácido 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoico, TFA (850 mg, 2,12 mmol, rendimiento del 82 %) que se sometió directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS ESI m/z 287,3 (M+H)⁺

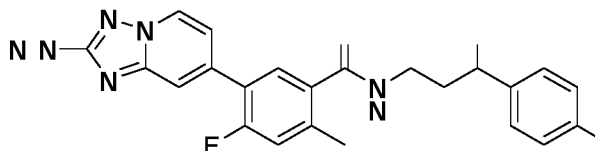
60 **1:** (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida: Se cargó un vial de reacción de 8 ml con una barra de agitación, BOP (24,9 mg, 0,0560 mmol), (S)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol, HCl (12,5 mg, 0,0560 mmol) y ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-2-

metilbenzoico, TFA (15 mg, 0,037 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de DMF (375 μ l) y DIPEA (65 μ l, 0,375 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 16 % B, 16-56 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida (7,3 mg, 0,016 mmol, 43 % de rendimiento).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (br d, $J=6,8$ Hz, 1H), 8,37 (br t, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,37 (s, 4H), 7,26 (br d, $J=11,9$ Hz, 1H), 7,09 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,05 (br s, 2H), 5,53 - 5,42 (m, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 3,30 (q, $J=6,7$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,89 - 1,80 (m, 2H).

MS ESI m/z 453,9 (M+H) $^+$

Ejemplo 2: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-N-(3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-2-metilbenzamida



2A: 3-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo: A una solución de 4-(trifluorometil)benzoato de metilo (1,00 g, 4,80 mmol) en tolueno seco (4,8 ml) bajo nitrógeno, se añadió cuidadosamente NaH (0,384 g, 9,60 mmol). Se añadió por goteo acetonitrilo anhidro (1,25 ml, 24,0 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche bajo nitrógeno. La suspensión resultante se diluyó con hexanos y se aisló un sólido por filtración y se enjuagó con hexanos. Después, el polvo sólido se disolvió en agua (50 ml) y se añadió HCl acuoso 1 N (aproximadamente 20 ml) con agitación hasta que se formó un precipitado. La adición de HCl 1N se detuvo cuando se alcanzó un pH = 0-1. El precipitado resultante se aisló por filtración y se dejó secar al aire y luego a alto vacío para producir 3-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (0,892 g, 4,18 mmol, 62 % puro determinado por RMN, 54 % de rendimiento). El producto se usó tal cual en el siguiente paso sin purificación adicional.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 4,11 (s, 2H).

2B: 3-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol: Se cargó un vial de 20 ml con una barra de agitación y 3-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanonitrilo (0,300 g, 1,41 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de THF (7 ml). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente complejo de sulfuro de dimetil borano (1,4 ml, 5 M en THF, 7,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. El crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (Disolvente A: Acetonitrilo al 10 %, H_2O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B: Acetonitrilo al 90 %, H_2O al 10 %, TFA al 0,1 %; Columna: Waters Atlantis 30 x 100 mm S5; Gradiente: 10-70 % de B) para producir 3-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol (0,150 g, 0,684 mmol, 49 % de rendimiento).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (br d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,57 (br d, $J=7,9$ Hz, 2H), 4,81 (dd, $J=3,8, 2,9$ Hz, 1H), 2,88 (br d, $J=4,4$ Hz, 2H), 2,02 - 1,70 (m, 2H).

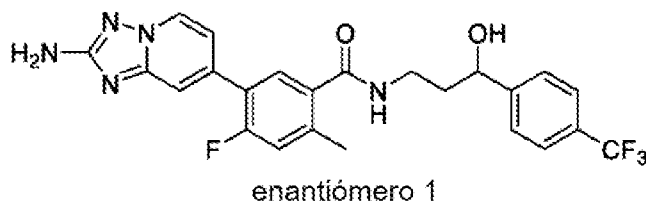
MS ESI m/z 220,05 (M+H) $^+$

2: El compuesto del título se preparó de manera similar al paso final descrito para el ejemplo 1, sustituyendo 3-amino-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol por (S)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol, HCl, para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-N-(3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-2-metilbenzamida racémica (11,5 mg, 0,0240 mmol, 32 % de rendimiento).

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,41 (br t, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 4H), 7,25 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 7,11 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 4,74 (dd, $J=7,7, 4,9$ Hz, 1H), 3,37 - 3,27 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,87 (dt, $J=14,6, 7,5$ Hz, 2H).

MS ESI m/z 488,0 (M+H) $^+$

Ejemplo 3: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-N-(3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-2-metilbenzamida enantiómero 1

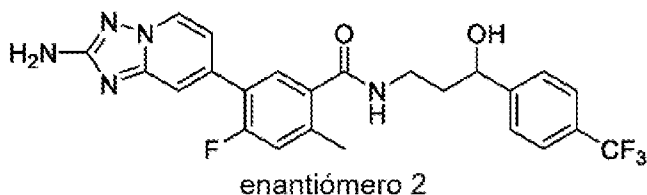


5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-N-(3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-2-metilbenzamida racémica se separó en dos estereoisómeros individuales usando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: OD quiral 30 x 250 mm. 5 micrones; Fase móvil: 65 % CO₂/ 35 % IPA con 0,1 % DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 1,5 ml 9,8 mg disueltos en 3 ml de MeOH. Las fracciones que contenían el primer pico eluido se concentraron para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-N-(3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-2-metilbenzamida Enantiómero 1 (2,9 mg, 0,0060 mmol, rendimiento del 8 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,40 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 7,70 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 4H), 7,29 (br d, J=11,9 Hz, 1H), 7,12 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 2H).

MS ESI m/z 488,3 (M+H)⁺

Ejemplo 4: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-N-(3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-2-metilbenzamida enantiómero 2



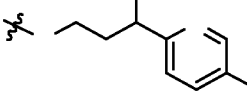
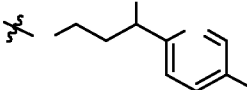
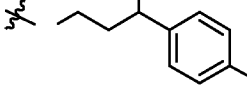
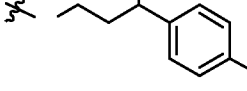
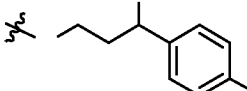
El compuesto del título 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-N-(3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-2-metilbenzamida enantiómero 2 (2,7 mg, 0,0060 mmol, rendimiento del 8 %) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 3.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,40 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 7,71 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 4H), 7,29 (br d, J=11,9 Hz, 1H), 7,12 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,96 - 1,82 (m, 2H). MS ESI m/z 488,3 (M+H)⁺

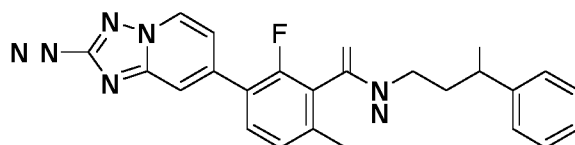
Tabla 1: Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon de manera similar a los ejemplos 2, 3 y 4,

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
5	5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(5-cloropiridin-2-il)-3-hidroxi-propil)-4-fluoro-2-metilbenzamida	<p style="text-align: center;">racemato</p>	455,3	8,57 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,40 (br t, J=5,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,25 (d, J=12,1 Hz, 1H), 7,10 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,68 (dt, J=8,6, 4,4 Hz, 1H), 3,41 - 3,28 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H)

(continuación)

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ
6	5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(5-cloropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primero eluido	455,3	8,65 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,54 (br d, J=1,8 Hz, 1H), 8,40 (br t, J=5,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,29 (br d, J=11,9 Hz, 1H), 7,15 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 4,71 (br dd, J=8,1, 3,8 Hz, 1H), 3,44 - 3,31 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H)
7	5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(5-cloropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	455,3	8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,40 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J=8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 3H), 7,28 (br d, J=11,6 Hz, 1H), 7,12 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 4,71 (br dd, J=8,4, 4,1 Hz, 1H), 3,44 - 3,32 (m, 1H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H)
8	5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-N-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilbenzamida	 racemato	438,3	8,65 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 8,39 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,38 (br t, J=6,3 Hz, 2H), 7,27 (br d, J=11,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 3H), 4,65 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 3,29 (q, J=6,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,84 (q, J=6,7 Hz, 2H)
9	5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-N-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	438,3	8,65 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,38 (br t, J=4,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,40 (br dd, J=8,1, 5,6 Hz, 2H), 7,29 (br d, J=11,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 3H), 4,67 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,89 - 1,83 (m, 2H)
10	5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-N-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	438,0	8,65 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,38 (br t, J=5,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,40 (br dd, J=8,1, 6,0 Hz, 2H), 7,29 (br d, J=12,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 3H), 4,67 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,86 (q, J=6,9 Hz, 2H)

Ejemplo 11: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metil-N-(4,4,4-trifluoro-3-fenilbutil)benzamida



5

11A: 3-(N,N-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de etilo y 3-(N-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de etilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación, [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,125 g, 0,192 mmol), 3-bromo-2-flúor-6-metilbenzoato de etilo (1,00 g, 3,83 mmol) y N,N-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,12 g, 4,60 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de 1,4-dioxano (19,2 ml) y fosfato tripotásico, acuoso 2 M (5,8 ml, 11,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, gradiente de elución EtOAc en Hex 0 % a 50 %) para proporcionar 3-(N,N-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de etilo (1,75 g, 3,40 mmol, 89 % de rendimiento) y 3-(N-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de etilo (0,136 g, 0,328 mmol, rendimiento del 9 %).

10

15

3-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de etilo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,45 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,48 (s, 18H), 1,41 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

5 3-(*N*-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de etilo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J=7,6$, 2,3 Hz, 2H), 4,45 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,41 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).
MS ESI m/z 415,2 (M+H)⁺

10 **11B**: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoatoa]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de etilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación y se 3-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de etilo (1,75 g, 3,40 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de DCM (8,5 ml) y TFA (8,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.
MS ESI m/z 315,1 (M+H)⁺

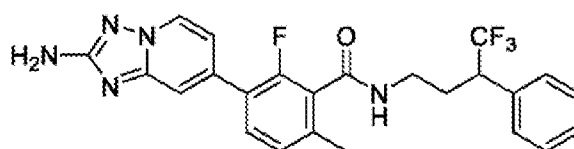
15 **11C**: Ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico: Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación, 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-*a*] piridin-7-il)-2-fluoro-6- metilbenzoato de etilo (1,07 g, 3,23 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (0,679 g, 16,2 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de THF (35 ml) y H_2O (5,8 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 d. La mezcla se concentró al vacío. El crudo se diluyó con HCl acuoso 1 N (100 ml), se lavó con éter dietílico (50 ml) y la fase acuosa se concentró al vacío para obtener ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-*a*] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico, HCl (2,00 g, 3,10 mmol, rendimiento del 96 %).

25 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,76 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,28 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).
MS ESI m/z 286,8 (M+H)⁺

30 **11**: Se cargó un vial de 8 ml con una barra de agitación, ácido 4,4,4-trifluoro-3-fenilbutan-1-amina (81,0 mg, 0,397 mmol) y 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico, HCl (171 mg, 0,265 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de BOP (141 mg, 0,318 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,230 ml, 1,33 mmol) y DMF (2,7 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 24 % de B, 24-64 % de B durante 23 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*] piridin-7-il)-2-fluoro-6- metil-*N*-(4,4,4-trifluoro-3-fenilbutil)benzamida racémico (122 mg, 0,259 mmol, rendimiento del 98 %).

40 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,72 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 5H), 7,23 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,05 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,72 (td, $J=10,1$, 3,2 Hz, 1H), 3,28 - 3,14 (m, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 - 2,09 (m, 2H).
MS ESI m/z 472,3 (M+H)⁺

Ejemplo 12: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metil-*N*-(4,4,4-trifluoro-3-fenilbutil)benzamida enantiómero 1

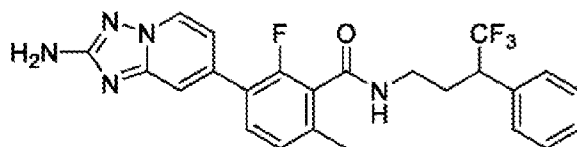


enantiómero 1

50 Se separó 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metil-*N*-(4,4,4-trifluoro-3-fenilbutil)benzamida racémico en dos estereoisómeros individuales usando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: JO quiral 30 x 250 mm. 5 micrones; Fase móvil: 85 % CO_2 / 15 % IPA w/0,1 %DEA; Condiciones de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Las fracciones que contenían el primer pico eluido se concentraron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metil-*N*-(4,4,4-trifluoro-3-fenilbutil)benzamida enantiómero 1 (39,7 mg, 0,0840 mmol, 32 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J=8,1 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 5H), 7,23 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 - 2,09 (m, 2H)
MS ESI m/z 472,1 (M+H)⁺

5 **Ejemplo 13:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metil-N-(4,4,4-trifluoro-3-fenilbutil)benzamida enantiómero 2

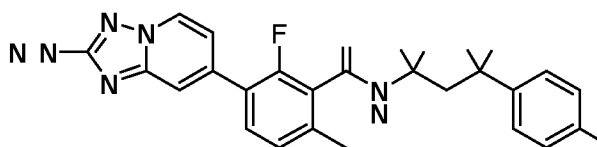


enantiómero 2

10 El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metil-N-(4,4,4-trifluoro-3-fenilbutil)benzamida enantiómero 2 (39,9 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 32 %) se obtuvo como el segundo isómero de elución de la purificación de SFC quiral descrita para el ejemplo 12.

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J=8,1 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 5H), 7,23 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 - 2,09 (m, 2H).
MS ESI m/z 472,1 (M+H)⁺

20 **Ejemplo 14:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil-1,1,3-d₃)-2-fluoro-6-metilbenzamida

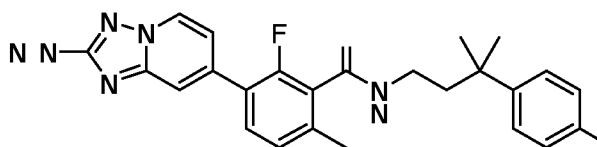


25 **14A:** 3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1,3,3-d₃-1-ol: Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con una barra de agitación y 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo (0,500 g, 2,78 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de THF (9,3 ml). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente deuteruro de litio y aluminio, pureza isotópica del 98 % (0,351 g, 8,35 mmol) en THF (4,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se inactivó mediante la adición de NaOH acuoso 1N. El producto se extrajo con éter dietílico y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El material crudo se usó tal cual en etapas posteriores sin purificación adicional.
MS ESI m/z 189,2 (M+H)⁺

35 **14:** El compuesto del título se preparó de manera similar al paso final descrito para el ejemplo 11, sustituyendo 3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1,3,3-d₃-1-ol por 4,4,4-trifluoro-3-fenilbutan-1-amina en el paso final para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil-1,1,3-d₃)-2-fluoro-6-metilbenzamida (46,1 mg, 0,101 mmol, 38 % de rendimiento).

40 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 - 8,58 (m, 2H), 7,58 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 4H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,04 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,80 (s, 2H).
MS ESI m/z 457,0 (M+H)⁺

Ejemplo 15: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-metilbutil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



45 **15A:** Ácido 3-(4-clorofenil)-3-metilbutanoico: Se cargó un vial de reacción de 8 ml con una barra de agitación y 4-(4-clorofenil)-4-metilpentanoato de metilo (0,290 g, 1,21 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición monohidrato de hidróxido de litio (0,152 g, 3,61 mmol), THF (4,5 ml) y H₂O (1,5 ml). La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla cruda se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (50 ml) y HCl acuoso 1 N (50 ml). La fase acuosa se lavó con EtOAc (50 ml x 2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. La mezcla se concentró al vacío y se usó tal cual en el siguiente paso (se supuso un rendimiento del 100 %).

5 MS ESI m/z 224,95 (M-H)⁻

15 **15B:** Se cargó un vial de reacción de 20 ml con una barra de agitación y ácido 4-(4-clorofenil)-4-metilpentanoico (272 mg, 1,20 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de tolueno (4 ml), trietilamina (669 µl, 4,80 mmol) y fosforil azida de difenilo (516 µl, 2,40 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se diluyó con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se disolvió en terc-butanol (574 µl, 60,0 mmol), seguido de la adición de cloruro de estaño(II) (11,4 mg, 0,0600 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 d. La mezcla se concentró al vacío y se redisolvió en una mezcla de TFA (3 ml) y DCM (6 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (Disolvente A: Acetonitrilo al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B: Acetonitrilo al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %; Columna: Waters Atlantis OBD 30 x 100 mm S5; Gradiente: 10-70 % B) para producir 3-(4-clorofenil)-3-metilbutan-1-amina, TFA (69,0 mg, 0,221 mmol, 18,5 % de rendimiento).

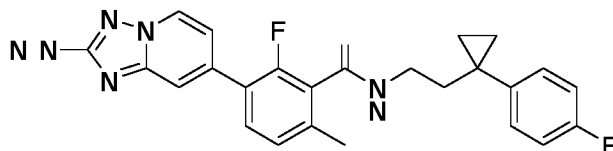
MS ESI m/z 197,85 (M+H)⁺

20 **15:** El compuesto del título se preparó de manera similar al paso final descrito para el ejemplo 11, sustituyendo 3-(4-clorofenil)-3-metilbutan-1-amina, TFA por 4,4,4-trifluoro-3-fenilbutan-1-amina en el paso final para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-metilbutil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (8,1 mg, 0,0174 mmol, 39 % de rendimiento).

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,50 (t, J=5,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 5H), 7,19 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,01 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 2,99 (dt, J=11,0, 5,5 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).

MS ESI m/z 466,0 (M+H)⁺

30 **Ejemplo 16:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)etil)-6-metilbenzamida



35 **16A:** 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)etan-1-amina: Se cargó un vial de 20 ml con una barra de agitación y 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)acetonitrilo (0,250 g, 1,43 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de THF (7,1 ml). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente complejo de sulfuro de dimetil borano (0,86 ml, 5 M en THF, 4,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (Disolvente A: Acetonitrilo al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B: Acetonitrilo al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %; Columna: Waters Atlantis OBD 30 x 100 mm S5; Gradiente 10-100 % B) para producir 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)etan-1-amina, TFA (135 mg, 0,460 mmol, rendimiento 32,3 %).

45 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 - 7,26 (m, 2H), 7,14 (br t, J=8,4 Hz, 2H), 2,76 - 2,61 (m, 2H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 0,92 - 0,64 (m, 4H).

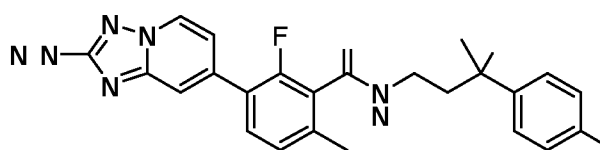
MS ESI m/z 180,1 (M+H)⁺

50 **16:** El compuesto del título se preparó de manera similar al paso final descrito para el ejemplo 11, sustituyendo 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)etan-1-amina, TFA por 4,4,4-trifluoro-3-fenilbutan-1-amina en el paso final para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)etil)-6-metilbenzamida (22,3 mg, 0,0498 mmol, rendimiento del 64 %).

55 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J=6,6 Hz, 1H), 8,55 (t, J=5,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,20 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,02 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 0,77 (br d, J=12,1 Hz, 4H).

MS ESI m/z 448,0 (M+H)⁺

Ejemplo 17: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxitil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



5 **17A:** 3-(4-clorofenil)-3-hidroxiбутanenitrilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación. El matraz se secó al vacío dos veces, seguido de la adición de THF (32,3 ml). El matraz se enfrió a -20 °C y se añadió una solución de n-BuLi (7,8 ml, 2,5 M, 19,4 mmol). Se añadió por goteo una solución de acetonitrilo (1,0 ml, 19,4 mmol) en THF (8,1 ml) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a -20 °C durante 1 h, y se añadió por goteo durante 10 min 1-(4-clorofenil)etan-1-ona (2,52 ml, 19,4 mmol) en THF (8,1 ml). La mezcla se agitó adicionalmente a -20 °C durante 15 min y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado. La mayor parte del material de partida permaneció sin reaccionar según lo indicado por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con H₂O (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó con MgSO₄ anhidro y se filtró a través de celite. La mezcla cruda se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexano, gradiente de 0 % a 40 %, 40 % de retención, 40 g de sílice) para producir 3-(4-clorofenil)-3-hidroxiбутanenitrilo (492 mg, 2,51 mmol, rendimiento del 13,0 %).

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 2,85 - 2,74 (m, 2H), 1,74 (s, 3H).

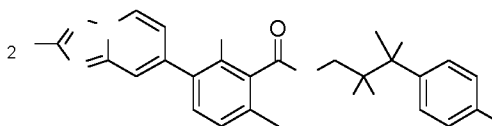
20 **17B:** 4-amino-2-(4-clorofenil)butan-2-ol, TFA: Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación y 3-(4-clorofenil)-3-hidroxiбутanenitrilo (0,492 g, 2,51 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de THF (12,6 ml). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente una solución de complejo de sulfuro de dimetil borano (1,5 ml, 5 M en THF, 7,54 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (Disolvente A: Acetonitrilo al 10 %, H₂O al 90 %, TFA al 0,1 %; Disolvente B: Acetonitrilo al 90 %, H₂O al 10 %, TFA al 0,1 %; Columna: Waters Atlantis OBD 30 x 100 mm S5; Gradiente: 10-60 % B) para producir 4-amino-2-(4-clorofenil)butan-2-ol, TFA (0,251 g, 0,800 mmol, rendimiento del 32 %). La mezcla se usó tal cual en el siguiente paso sin purificación adicional.

25 MS ESI m/z 199,8 (M+H)⁺.

30 **17:** El compuesto del título se preparó de manera similar al paso final descrito para el ejemplo 11, sustituyendo 4-amino-2-(4-clorofenil)butan-2-ol, TFA por 4,4,4-trifluoro-3-fenilbutan-1-amina en el paso final para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida racémico (0,9 mg, 0,0019 mmol, 7 % de rendimiento).

35 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J=6,6 Hz, 1H), 8,45 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 7,56 (br t, J=7,9 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,38 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,01 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 3,40 - 3,25 (m, 1H), 2,95 (td, J=11,6, 5,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).
MS ESI m/z 468,3 (M+H)⁺

40 **Ejemplo 18:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



45 **18A:** 2,2-Difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butanoato de etilo: Una mezcla de hierro (168 mg, 3,00 mmol), 1-(4-fluorofenil)etan-1-ona (138 mg, 1,00 mmol), 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (609 mg, 3,00 mmol), y yodo (50,8 mg, 0,200 mmol) en THF (2 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó a 70 °C durante 20 horas. La reacción se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-60 % en Hex. Las fracciones que contenían el producto esperado se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butanoato de etilo (166 mg, 0,633 mmol, rendimiento del 63 %) como un aceite.

50 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (dd, J=8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,06 (t, J=8,7 Hz, 2H), 4,19 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,74 (t, J=1,5 Hz, 3H), 1,17 (t, J=7,2 Hz, 3H).

55 **18B:** 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butanamida: A una solución de 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butanoato de etilo (166 mg, 0,633 mmol) en MeOH (3 ml) a 0 °C se añadió amoniacaco (7 N en MeOH) (0,36 ml, 2,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se concentró bajo presión reducida para

proporcionar 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida cruda que se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS ESI m/z 231,85 (M-H)⁻

- 5 **18C:** 4-amino-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol, Sal de HCl: A una solución de 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida (148 mg, 0,635 mmol) en THF (3 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (2 M en THF) (1,6 ml, 3,17 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición por goteo de metanol (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró bajo presión reducida. Después, el producto crudo se trató con HCl acuoso 1 N (2 ml) a 65 °C durante 1 hora, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O y el disolvente se decantó. El residuo se secó al vacío para proporcionar 4-amino-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol crudo, sal de HCl (104 mg, 0,407 mmol, rendimiento del 64 %) como un sólido.

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (br dd, J=8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 3,08 - 2,93 (m, 1H), 1,63 (s, 3H).

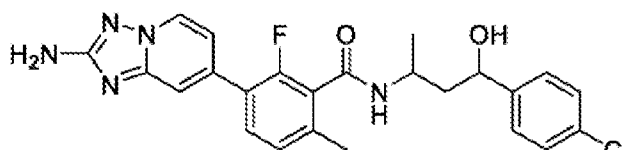
MS ESI m/z 220,0 (M+H)⁺

- 20 **18:** El compuesto del título se preparó de manera similar al paso final descrito para el ejemplo 11, sustituyendo 4-amino-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol, HCl por 4,4,4-trifluoro-3-fenilbutan-1-amina en el paso final para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (21,0 mg, 0,043 mmol, 58 % de rendimiento).

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 3H), 7,09 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 4,03 - 3,86 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

MS ESI m/z 488,2 (M+H)⁺

Ejemplo 19: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxiбутan-2-il]-2-fluoro-6-metilbenzamida racemato 1



racemato 1

- 30 **19A:** 4-(4-clorofenil)-4-hidroxiбутan-2-ona (Ref. Euro. J. Med. Chem. 2009, 44, 1278-1287): A una solución de 4-clorobenzaldehído (1,13 g, 8,00 mmol) en acetona (200 ml) se añadió D-prolina (0,184 g, 1,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche durante 18 horas. Se añadió DMSO (10 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se agitó durante otras 24 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se particionó entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente 100 % Hex a 50 % EtOAc en Hex) para producir 4-(4-clorofenil)-4-hidroxiбутan-2-ona (1,18 g, 5,92 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Según la bibliografía, el producto deseado debe tener una configuración S en la posición OH con ~ 76 % ee.

¹H RMN (499 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,29 (m, 4H), 5,15 (dd, J = 8,5, 3,8 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 2,95 - 2,75 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).

- 45 **19B:** 3-amino-1-(4-clorofenil)butan-1-ol: A una solución de 4-(4-clorofenil)-4-hidroxiбутan-2-ona (596 mg, 3,00 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió acetato de amonio (1,85 g, 24,0 mmol) y cianoborohidruro de sodio (377 mg, 6,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a RTON durante 18 horas. LCMS mostró que se habían formado dos picos separados con m/z consistente con el producto deseado. Los volátiles se eliminaron al vacío, el residuo se particionó entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3-amino-1-(4-clorofenil) butan-1-ol crudo (0,60 g, 3,0 mmol, rendimiento crudo del 100 %) como un aceite de color canela que se usó tal cual en las etapas posteriores.

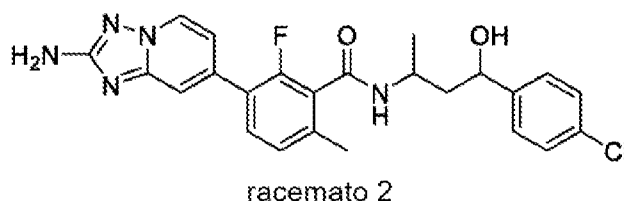
MS ESI m/z 200,1 (M+H)⁺

- 55 **19:** Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de litio (29,2 mg, 0,100 mmol), BOP (66,3 mg, 0,150 mmol), 3-amino-1-(4-clorofenil)butan-1-ol (24,0 mg, 0,120 mmol) y base de Hünig (0,070 ml, 0,40 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. LCMS mostró que se habían formado dos picos separados, ambos con m/z consistente con el producto deseado. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:

5 acetronitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 19 % de B, 19-59 % de B durante 25 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el primer pico de elución con una señal LCMS m/z consistente con el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación

10 centrífuga para producir la mezcla racémica 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-
butan-2-il]-2-fluoro-6-metilbenzamida racemato 1 (11,3 mg, 24,0 μmol, rendimiento del 24 %) como la primera
mezcla de elución de la separación por HPLC preparativa. No se determinaron las estereoquímicas relativas y
absolutas.
15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 4H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,37 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,63 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,04 – 3,89 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,93 (dt, *J* = 14,5, 7,4 Hz, 1H), 1,63 (dt, *J* = 13,5, 6,6 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,94.
MS ESI m/z 468,2 (M+H)⁺

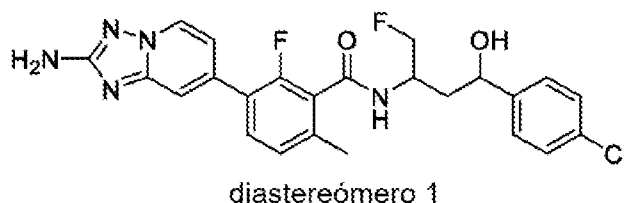
Ejemplo 20: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-
butan-2-il]-2-fluoro-6-metilbenzamida racemato 2



20 El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-
butan-2-il]-2-fluoro-6-metilbenzamida racemato 2 (3,5 mg, 6,8 μmol, 7 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo pico de elución con
una señal LCMS m/z consistente con el producto deseado de la purificación por HPLC preparativa descrita para el
ejemplo 19.

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,53 –
7,47 (m, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 4H), 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,41 (d, *J* = 4,6 Hz,
1H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,80 – 1,60 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz,
DMSO-*d*₆) δ -122,00,
30 MS ESI m/z 468,2 (M+H)⁺

Ejemplo 21: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxi-
butan-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida diastereómero 1



35 **21A:** 4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxi-2-ona (Ref. Sinha, S. C.; Duttan, S.; Sun, J. Tetrahedron Lett. 2000, 41,
8243-8246): En un matraz de fondo redondo de 500 ml secado al horno se combinaron solución de triflato de
dibutilboron 1M en CH₂Cl₂ (20,0 ml, 20,0 mmol) y base de Hunig (4,2 ml, 24,0 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) para
40 proporcionar una solución incolora a 0 °C. Se añadió por goteo 1-fluoropropan-2-ona (1,52 g, 20,0 mmol) y el color
cambió a ligeramente rosado. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se añadió lentamente 4-clorobenzaldehído
(1,41 g, 10,0 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de
reacción se diluyó con Et₂O y se inactivó lentamente con agua y un exceso de H₂O₂ (4 ml cada uno). Las fases se
55 separaron y la orgánica se concentró hasta un residuo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna
ultrarrápida de gel de sílice (gradiente 100 % Hex a 80 % EtOAc en Hex). Las fracciones de producto se combinaron
y concentraron para producir 4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxi-2-ona (720 mg, 3,32 mmol, 33 % de rendimiento)
como un aceite incoloro.

¹H RMN (499 MHz, CDCl₃) δ 7,40 – 7,32 (m, 4H), 5,24 (dt, *J* = 9,3, 2,9 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,82 – 4,80
50 (m, 1H), 3,00 – 2,91 (m, 2H); ¹⁹F RMN (470 MHz, cloroform-*d*) δ -227,74.

21B: 3-amino-1-(4-clorofenil)-4-fluorobutan-1-ol: A una solución de 4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxi-2-ona

(720 mg, 3,32 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió acetato de amonio (1,54 g, 19,9 mmol) y cianoborohidruro de sodio (313 mg, 4,99 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. LCMS mostró dos picos de producto separados, ambos con m/z consistente con el producto deseado. Los volátiles se eliminaron *al vacío* y el residuo se particionó entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3-amino-1-(4-clorofenil)-4-fluorobutan-1-ol (0,800 g, 3,32 mmol, rendimiento crudo del 100 %) como un aceite de color canela claro que se usó tal cual en las etapas posteriores.

MS ESI m/z 218,1 (M+H)⁺

21C: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxi-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida: Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de litio (292 mg, 1,00 mmol), BOP (663 mg, 1,50 mmol), 3-amino-1-(4-clorofenil)-4-fluorobutan-1-ol (435 mg, 2,00 mmol) y base de Hünig (0,70 ml, 4,00 mmol) en DMF (4 ml) se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. LCMS mostró que se habían formado dos picos separados con m/z consistente con el producto deseado. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (120 g de sílice, gradiente de DCM al 100 % hasta MeOH al 10 % en DCM) para producir dos mezclas enantioméricas separadas de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxi-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida: El primer material menos polar eluido fue el aislado menor **21C-1** (132 mg, 0,272 mmol, rendimiento del 27 %) y se aisló como un semisólido aceitoso de color canela. El segundo material más polar eluido fue el principal aislado **21C-2** (164 mg, 0,338 mmol, rendimiento del 34 %) y se aisló como un sólido blancuzco. Ambos aislados eran mezclas de enantiómeros y luego se sometieron a separación quiral.

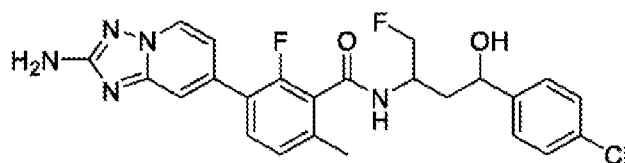
21C-1: MS ESI m/z 486,3 (M+H)⁺

21C-2: MS ESI m/z 486,3 (M+H)⁺

21: El aislado 21C-2 (164 mg, 0,338 mmol) se sometió a separación quiral con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 60 % CO_2 / 40 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 60 % CO_2 / 40 % MeOH w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 900 μl 164,2 mg disuelto en 3 ml MeOH. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y secaron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxi-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida diastereómero 1 (21,7 mg, 0,043 mmol, > 95 % ee, 13 % de rendimiento). No se determinó la estereoquímica relativa y absoluta.

¹H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (q, $J = 8,5$ Hz, 4H), 7,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,52 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,69 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,52 (dd, $J = 9,8, 4,8$ Hz, 1H), 4,49 – 4,34 (m, 1H), 4,09 (d, $J = 21,3$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,84 (dt, $J = 13,5, 6,5$ Hz, 1H); ¹⁹F RMN (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,63 (un F faltante). MS ESI m/z 486,3 (M+H)⁺

Ejemplo 22: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxi-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida diastereómero 2



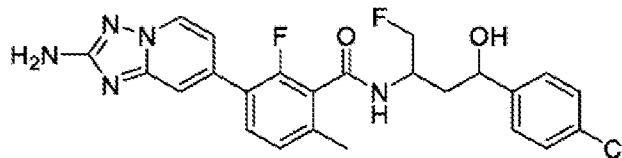
diastereómero 2

El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxi-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida diastereómero 2 (29,6 mg, 0,060 mmol, > 95 % ee, 18 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 21.

¹H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (q, $J = 8,4$ Hz, 4H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,50 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,69 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,57 – 4,48 (m, 1H), 4,49 – 4,38 (m, 1H), 4,17 – 4,02 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,84 (dt, $J = 13,7, 6,6$ Hz, 1H); ¹⁹F RMN (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121,60.

MS ESI m/z 486,3 (M+H)⁺

Ejemplo 23: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxibutan-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida diastereómero 3



diastereómero 3

5

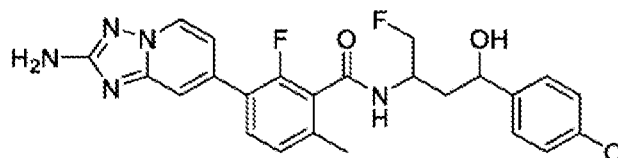
El aislado **21C-1** (132 mg, 0,272 mmol) se sometió a separación quiral con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 65 % CO₂/ 35 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 65 % CO₂/ 35 % MeOH w/0,1 %DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 600 µl 130,2 mg disuelto en 3 ml MeOH. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y secaron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxibutan-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida diastereómero 3 (10,1 mg, 0,020 mmol, > 95 % ee, 8 % de rendimiento). No se determinó la esteoquímica relativa y absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,62 – 4,32 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,69. MS ESI *m/z* 486,3 (M+H)⁺

20

Ejemplo 24: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxibutan-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida diastereómero 4

25



diastereómero 4

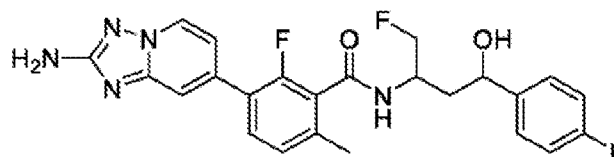
El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxibutan-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida diastereómero 4 (9,7 mg, 0,020 mmol, > 95 % ee, 8 % de rendimiento): se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 23.

30

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,61 – 4,35 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121,69. MS ESI *m/z* 486,3 (M+H)⁺

35

Ejemplo 25: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutan-2-il)-6-metilbenzamida diastereómero 1



diastereómero 1

40

25A: 1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutan-2-ona (Ref. Sinha, S. C.; Duttan, S.; Sun, J. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 8243-8246): En un matraz de fondo redondo de 500 ml secado al horno se combinaron solución de triflato de

dibutilboron 1M en CH₂Cl₂ (20,0 ml, 20,0 mmol) y base de Hunig (4,18 ml, 23,94 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) para proporcionar una solución incolora a 0 °C. Se añadió por goteo 1-fluoropropan-2-ona (1,52 g, 20,0 mmol) y el color cambió a ligeramente rosado. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió lentamente 4-fluorobenzaldehído (1,40 ml, 13,3 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y se inactivó lentamente con agua y H₂O₂ (4 ml cada uno). Las fases se separaron y la capa orgánica se concentró hasta un residuo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (gradiente 100 % Hex a 80 % EtOAc en Hex). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para producir 1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxitbutan-2-ona (730 mg, 3,65 mmol, 27 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

¹H RMN (499 MHz, CDCl₃) δ 7,43 – 7,30 (m, 2H), 7,12 – 6,98 (m, 2H), 5,21 (dd, *J* = 9,3, 3,2 Hz, 1H), 4,95 – 4,72 (m, 2H), 3,00 (ddd, *J* = 17,4, 9,3, 2,4 Hz, 1H), 2,86 (ddd, *J* = 17,4, 3,3, 2,6 Hz, 1H).

25B: 3-amino-1-(4-fluorofenil)-4-fluorobutan-1-ol: A la solución de 1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxitbutan-2-ona (730 mg, 3,65 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió acetato de amonio (,69 g, 21,9 mmol) y cianoborohidruro de sodio (344 mg, 5,47 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. LCMS mostró dos picos de producto separados, ambos con *m/z* consistente con el producto deseado. Los volátiles se eliminaron *al vacío* y el residuo se particionó entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un aceite de color tostado. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (gradiente de 100 % de DCM a 10 % de MeOH en DCM) para producir dos materiales no deseados menos polares separados y más polares (TLC de sílice *R_f* ~ 0,2, eluido con MeOH al 10 % en DCM) 3-amino-1-(4-fluorofenil)-4-fluorobutan-1-ol deseado (220 mg, 1,10 mmol, rendimiento del 30 %) como un aceite de color canela claro.

¹H RMN (499 MHz, CD₃OD) δ 7,52 – 7,38 (m, 2H), 7,09 (td, *J* = 8,8, 6,6 Hz, 2H), 4,98 (dd, *J* = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,81 – 4,51 (m, 2H), 3,95 – 3,55 (m, 1H), 2,10 – 1,86 (m, 2H); ¹⁹F RMN (470 MHz, Metanol-*d*₄) δ -116,77, -230,27, -231,70, ¹H RMN indicó una relación diastereoisomérica de aproximadamente 3:1.

25C: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-*N*-(1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxitbutan-2-il)-6-metilbenzamida: Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de litio (120 mg, 0,409 mmol), BOP (271 mg, 0,614 mmol), 3-amino-4-fluoro-1-(4-fluorofenil)butan-1-ol (82,3 mg, 0,409 mmol) y base de Hünig (0,214 ml, 1,23 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. LCMS mostró que se habían formado dos picos separados, ambos con *m/z* consistente con el producto deseado, en una proporción aproximada de 3:1. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La TLC de sílice (elución de MeOH al 10 % en DCM) mostró dos puntos cercanos pero separables. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g de sílice, gradiente de 100 % de DCM a 8 % de MeOH en DCM) para producir dos mezclas enantioméricas separadas de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-*N*-(1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxitbutan-2-il)-6-metilbenzamida. El primer aislado minoritario menos polar eluido **25C-01** (21,7 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 11 %) se obtuvo como un polvo blancuzco. El segundo aislado principal **25C-02** eluido, más polar (66,2 mg, 0,141 mmol, rendimiento del 35 %) también se obtuvo como un polvo blancuzco. Ambos aislados eran mezclas de enantiómeros y luego se sometieron a separación quiral.

25C-01: MS ESI *m/z* 470,3 (M+H)⁺

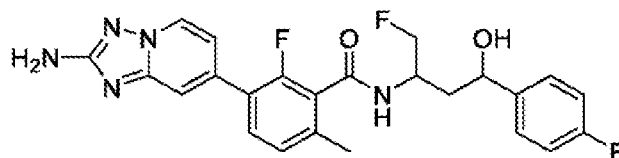
25C-02: MS ESI *m/z* 470,4 (M+H)⁺

25: El aislado **25C-02** (66,2 mg, 0,141 mmol) se sometió a separación quiral con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 60 % CO₂/ 40 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 60 % CO₂/ 40 % MeOH w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 1800 µl 66,2 mg disuelto en 3 ml MeOH. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y secaron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(4-(4-fluorofenil)-1-fluoro-4-hidroxitbutan-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida diastereómero 1 (17,9 mg, 0,037 mmol, > 95 % ee, 26 % de rendimiento). No se determinó la estereoquímica relativa y absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 10,0, 7,8 Hz, 2H), 7,07 (dt, *J* = 6,8, 1,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,45 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,70 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,58 – 4,47 (m, 1H), 4,43 (qd, *J* = 9,3, 4,9 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 21,3 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,94 (dt, *J* = 14,8, 7,6 Hz, 1H), 1,84 (dt, *J* = 13,4, 6,5 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,42, -115,94, -121,61.

MS ESI *m/z* 470,4 (M+H)⁺

Ejemplo 26: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-*N*-(1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxitbutan-2-il)-6-metilbenzamida diastereómero 2

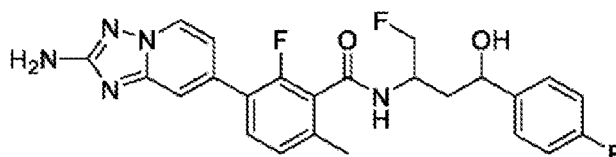


diastereómero 2

5 El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-6-metilbenzamida diastereómero 2 (17,6 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 26 %) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 25.

10 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 4,68 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,51 (qd, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H), 4,46 – 4,36 (m, 1H), 4,08 (d, J = 21,9 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,93 (dt, J = 14,8, 7,5 Hz, 1H), 1,83 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H); ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -73,42, -115,94, -121,61.
MS ESI m/z 470,4 (M+H) $^+$

15 **Ejemplo 27:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-6-metilbenzamida diastereómero 3

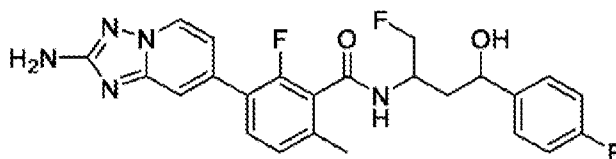


diastereómero 3

20 El aislado **25C-01** (21,7 mg, 0,046 mmol) se sometió a separación quiral con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 65 % CO $_2$ / 35 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 65 % CO $_2$ / 35 % MeOH w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 720 μl 21,6 mg disuelto en 3 ml MeOH. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y secaron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-fluorofenil)-1-fluoro-4-hidroxiбутан-2-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida diastereómero 3 (2,8 mg, 5,96 μmol , > 95 % ee, 13 % de rendimiento). No se determinó la estereoquímica relativa y absoluta.

30 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,54 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,62 – 4,33 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H);
35 ^{19}F RMN (471 MHz, DMSO- d_6) δ -73,60, -116,23, -121,81.
MS ESI m/z 470,4 (M+H) $^+$

Ejemplo 28: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-6-metilbenzamida diastereómero 4



diastereómero 4

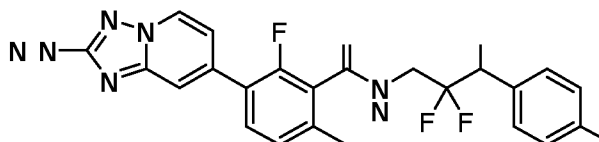
40 El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-6-metilbenzamida diastereómero 4 (3,1 mg, 6,6 μmol , rendimiento del 13 %) se obtuvo como el segundo isómero

eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 27.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,11 – 7,05 (m, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,75 – 4,66 (m, 1H), 4,61 – 4,33 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,76 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,62, -116,20, -121,84.

MS ESI *m/z* 470,4 (M+H)⁺

Ejemplo 29: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



29A: 3-amino-1-(4-clorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol (Ref. Org. Lett. 2010, 12, 4648-4651): A una solución de 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo (1,08 g, 6,00 mmol) en THF (20 ml) se añadió lentamente NaH (317 mg, 13,19 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas se añadió Selectfluor (4,67 g, 13,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió lentamente LAH, 1 M en THF (18,0 ml, 18,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 20 horas. Se añadió Na₂SO₄ acuoso saturado y la reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición por goteo de agua. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc, se agitó y se filtró y el filtrado se lavó con una mezcla de EtOAc y MeOH. La solución orgánica combinada se concentró hasta una espuma de color tostado (2,55 g, 5,74 mmol, 96 % de rendimiento con ~ 50 % de pureza). El material se utilizó tal cual en el siguiente paso.

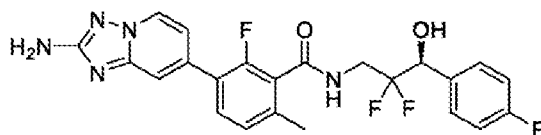
MS ESI *m/z* 222,2 (M+H)⁺

29: Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de litio (29,2 mg, 0,100 mmol), BOP (66,3 mg, 0,150 mmol), 3-amino-1-(4-clorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol (33,2 mg, 0,150 mmol) y base de Hünig (0,07 ml, 0,400 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró, y el filtrado crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 18 % de B, 18-58 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (10,9 mg, 0,021 mmol, 21 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 5H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 3,98 – 3,80 (m, 2H), 2,56 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110,63 (d, *J* = 245,0 Hz), -116,66 (d, *J* = 245,1 Hz), -121,34.

MS ESI *m/z* 490,3 (M+H)⁺

Ejemplo 30: (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1



enantiómero 1

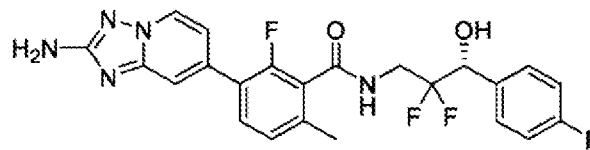
30A: 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol: A una solución de 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo (1,34 g, 8,21 mmol) en THF (25 ml) se añadió lentamente NaH (0,434 g, 18,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió Selectfluor (6,40 g, 18,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió lentamente LAH, 1,0 M en THF (24,6 ml, 24,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 20 horas. Se añadió Na₂SO₄ acuoso saturado y la reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición por goteo de agua. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc, se agitó y se filtró y el filtrado se lavó con una mezcla de EtOAc y MeOH. La solución orgánica combinada se concentró para proporcionar 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol como un aceite incoloro (1,47 g, 7,14 mmol, 87 %). El material se utilizó tal cual en el siguiente paso.

MS ESI m/z 206,1 (M+H)⁺

30: Una mezcla de ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (63,0 mg, 0,22 mmol), BOP (146 mg, 0,330 mmol), 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (90,0 mg, 0,440 mmol) y Base de Hünig (0,15 ml, 0,880 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 12 % de B, 12-52 % de B durante 25 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. A continuación, el aislado se sometió a separación por SFC quiral con las siguientes condiciones. Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 75 % CO₂/ 25 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 30 x 250 mm, 5 micras; Fase móvil: 75 % CO₂/ 25 % MeOH w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 2500 µl 22,5 mg disueltos en 6 ml de MeOH/MeCN. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y se secaron para producir (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida Enantiómero 1 (8,6 mg, 0,018 mmol, > 95 % ee, 8 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,22 (q, J = 9,4, 6,8 Hz, 3H), 7,07 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,91 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H) (CH₂ faltante y señales de NH₂ parcialmente suprimidas debido a la supresión de agua); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-d₆) δ -110,75 (d, J = 245,4 Hz), -114,23, -116,83 (d, J = 244,4 Hz), -121,57.
MS ESI m/z 474,4 (M+H)⁺

Ejemplo 31: (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2



enantiómero 2

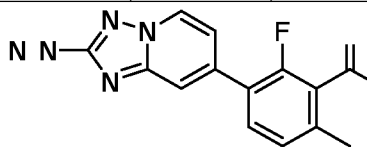
El compuesto del título (R)-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2 (8,5 mg, 0,018 mmol, 8 % de rendimiento) se obtuvo como segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 30.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,23 (dt, J = 12,1, 5,6 Hz, 3H), 7,08 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,93 (dd, J = 16,1, 6,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H) (falta CH₂ debido a la supresión del disolvente); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-d₆) δ -110,75 (d, J = 245,4 Hz), -114,23, -116,83 (d, J = 244,4 Hz), -121,57.
MS ESI m/z 474,4 (M+H)⁺

Tabla 2: Los compuestos de la Tabla 2 se prepararon de manera similar a los ejemplos 11, 12 y 13.

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
32	Racemato de 33-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida	 racemato	488,2	8,63 - 8,59 (m, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (dd, J=8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,04 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 4,72 - 4,66 (m, 1H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (q, J=7,0 Hz, 2H)

(continuación)

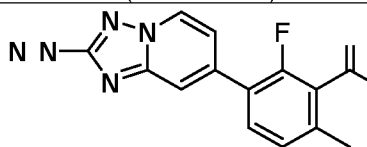


Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
33	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	488,0	8,63 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (dd, J=8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 4,71 - 4,66 (m, 1H), 3,40 - 3,24 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (q, J=6,8 Hz, 2H)
34	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	488,3	8,63 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (dd, J=8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 4,71 - 4,66 (m, 1H), 3,40 - 3,24 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,83 (q, J=6,8 Hz, 2H)
35	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-6-metilbenzamida	 mezcla de diastereoisómeros	452,1	8,75 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,60 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (br t, J=7,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,25 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,15 (br t, J=8,7 Hz, 2H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,65 (dt, J=13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,17 (br d, J=6,7 Hz, 3H)
36	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-6-metilbenzamida diastereómero 1	 diastereómero 1 primer eluido	452,1	8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,57 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (dd, J=8,5, 5,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,06 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,65 - 4,60 (m, 1H), 3,95 (dt, J=14,3, 7,1 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,63 (dt, J=13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,16 (d, J=6,7 Hz, 3H)
37	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-6-metilbenzamida diastereómero 2	 diastereómero 2 segundo eluido	451,9	8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,56 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,59 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (dd, J=8,2, 5,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,14 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,06 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,66 (dt, J=8,8, 4,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,78 - 1,64 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,7 Hz, 3H)
38	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-6-metilbenzamida diastereómero 3	 diastereómero 3 tercer eluido	452,1	8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,56 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,59 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (dd, J=8,1, 6,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,14 (br t, J=8,9 Hz, 2H), 7,06 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,77 - 1,63 (m, 3H), 1,19 (d, J=6,7 Hz, 3H)

(continuación)

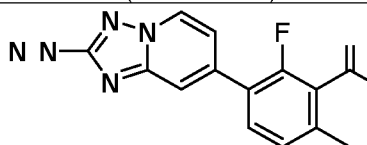
Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
39	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-2-butanol)-6-metilbenzamida diastereómero 4	 diastereómero 4 cuarto eluido	452,1	8,60 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 8,57 (br d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> =8,2, 5,8 Hz, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,15 (t, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 7,06 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 3,95 (dt, <i>J</i> =14,3, 7,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,94 (dt, <i>J</i> =14,0, 7,2 Hz, 1H), 1,63 (dt, <i>J</i> =13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,16 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H)
40	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-ciclohexil-3-hidroxi-2-propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida	 racemato	426,1	8,60 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 8,54 (br t, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,56 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,05 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 3,56 - 3,24 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,79 - 1,56 (m, 6H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,29 - 0,89 (m, 6H)
41	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-ciclohexil-3-hidroxi-2-propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	426,1	8,61 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 8,54 (br t, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,42 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 3,52 - 3,25 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,79 - 1,58 (m, 6H), 1,54 - 1,44 (m, 1H), 1,29 - 0,91 (m, 6H)
42	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-ciclohexil-3-hidroxi-2-propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	426,1	8,61 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 8,54 (br t, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,41 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 3,49 - 3,25 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,79 - 1,58 (m, 6H), 1,54 - 1,44 (m, 1H), 1,29 - 0,91 (m, 6H)
43	Racemato de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(3-clorofenil)-3-hidroxi-2-propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida	 racemato	454,1	8,66 - 8,57 (m, 2H), 7,59 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,03 (br d, <i>J</i> =6,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,47 (d, <i>J</i> =4,4 Hz, 1H), 4,67 (q, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,82 (q, <i>J</i> =6,7 Hz, 2H).
44	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(3-clorofenil)-3-hidroxi-2-propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	454,1	8,64 (br t, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,06 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,54 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 4,70 - 4,65 (m, 1H), 3,40 - 3,25 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (q, <i>J</i> =6,5 Hz, 2H)

(continuación)



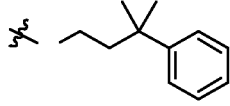
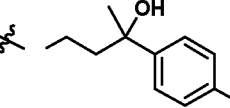
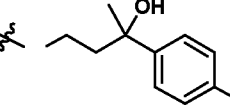
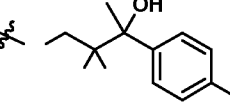
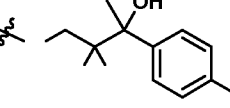
Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
45	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(3-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	454,1	8,64 (br t, J=5,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,57 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,54 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,70 - 4,65 (m, 1H), 3,40 - 3,25 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (q, J=6,8 Hz, 2H)
46	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(5-cloropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida	 racemato	455,2	8,64 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 4,73 - 4,68 (m, 1H), 3,54 - 3,30 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 1H)
47	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(5-cloropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	455,3	8,64 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,21 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,04 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,68 (br d, J=4,9 Hz, 1H), 4,70 (dt, J=8,7, 4,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,45 - 3,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H)
48	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(5-cloropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	455,1	8,64 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 8,59 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,54 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,68 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,70 (dt, J=8,7, 4,5 Hz, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,45 - 3,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H)
49	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-metilbenzamida	 racemato	438,3	8,67 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,63 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 7,59 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (dd, J=8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 3H), 4,67 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 3,37 - 3,27 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,87 - 1,78 (m, 2H)
50	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	438,2	8,64 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 8,59 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,57 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (dd, J=8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 7,06 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 4,66 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 3,31 (dquin, J=12,8, 6,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,87 - 1,78 (m, 2H)

(continuación)

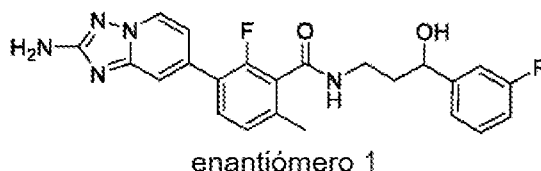


Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
51	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-propil)-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	438,1	8,63 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (dd, J=8,2, 5,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 7,06 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 4,66 (br t, J=7,8 Hz, 1H), 3,32 (dquin, J=12,8, 6,4 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 2H)
52	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-ciclohexil-propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida	 enantiómero 1 primer eluido	410,1	8,65 - 8,53 (m, 2H), 7,56 (td, J=7,9, 3,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,03 (br d, J=5,9 Hz, 1H), 6,08 (br s, 2H), 3,22 (q, J=6,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,72 - 1,46 (m, 7H), 1,28 - 1,06 (m, 6H), 0,91 - 0,79 (m, 2H)
53	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propil)-1,1,3-d ₃ -2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	457,1	8,70 - 8,54 (m, 2H), 7,61 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 4H), 7,25 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,07 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,83 (s, 2H)
54	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propil)-1,1,3-d ₃ -2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	457,1	8,63 - 8,58 (m, 2H), 7,58 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 4H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,81 (s, 2H)
55	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-6-metilbenzamida	 racemato	488,1	8,67 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,71 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,07 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 4,77 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 3,43 - 3,28 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 2H)
56	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	488,3	8,66 (br d, J=4,6 Hz, 1H), 8,61 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,07 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 6,07 (br s, 2H), 5,61 (br d, J=4,3 Hz, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 3,43 - 3,29 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 2H)
57	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	488,0	8,66 (br t, J=5,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,07 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,62 (br d, J=4,3 Hz, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 3,44 - 3,29 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,91 - 1,82 (m, 2H)

(continuación)

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
58	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metil-N-(3-metil-3-fenilbutil)benzamida		432,0	8,59 (dd, J=6,6, 4,0 Hz, 1H), 8,55 - 8,48 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (br d, J=8,1 Hz, 2H), 7,33 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,02 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 6,08 (br s, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,51 (br s, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,32 (s, 6H).
59	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	468,3	8,62 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,46 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 7,58 (br t, J=8,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,40 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 7,21 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,04 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,41 - 3,25 (m, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,03 - 1,91 (m, 2H)
60	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	468,3	8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,47 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 7,40 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,36 - 3,24 (m, 1H), 3,04 - 2,93 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,03 - 1,90 (m, 2H)
61	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	488,3	8,80 (br t, J=5,9 Hz, 1H), 8,58 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,20 (br t, J=7,0 Hz, 3H), 7,01 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,62 (s, 3H)
62	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	488,3	8,80 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 3H), 7,01 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,63 (s, 3H)

Ejemplo 63: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-propil)-6-metilbenzamida enantiómero 1



5

63A: 3-(3-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo: Se añadió cuidadosamente una dispersión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (0,520 g, 13,0 mmol) a una solución de 3-fluorobenzoato de metilo (1,00 g, 6,50 mmol) en tolueno seco (6 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después, la mezcla se calentó a 80 °C y se trató con acetonitrilo anhidro (1,6 ml, 30,9 mmol) mediante adición por goteo. Después de calentar en ON, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con hexanos. Se aisló un sólido mediante filtración y se lavó con hexanos limpios. El sólido se disolvió en agua (30 ml) y la solución resultante se trató lentamente con HCl acuoso 1 N con agitación hasta que se

10

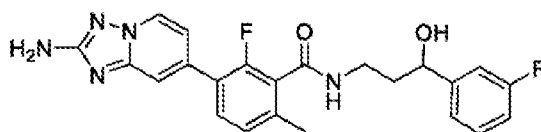
produjo un precipitado y se alcanzó un pH = 4-5, El precipitado se aisló por filtración y se dejó secar al aire. A continuación, el filtrado se colocó a alto vacío durante varias horas para producir 3-(3-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo (776 mg, 4,76 mmol, rendimiento del 73 %) como un sólido ligeramente blancuzco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,66 (dt, J=9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (td, J=8,0, 5,4 Hz, 1H), 7,40 (t, J=8,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), sin supresión de agua.

63B: 3-amino-1-(3-fluorofenil)propan-1-ol, sal de TFA: Bajo una capa de nitrógeno, se trató cuidadosamente una solución de 3-(3-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo (300 mg, 1,839 mmol) en THF anhidro (9,19 ml) con complejo de sulfuro de dimetil borano, 5M en éter dietílico (1,8 ml, 9,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas. Se añadió por goteo metanol (5 ml) a la mezcla y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó *al vacío*. La mezcla cruda se disolvió en MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (Waters Sunfire C18, 50 x 250 mm, 10 micrones, Disolvente A = 90 % H₂O, 10 % acetonitrilo, 0,1 % TFA; Disolvente B = 90 % acetonitrilo, 10 % H₂O, TFA al 0,1 %; 100 ml/min, gradiente de B al 0-100 % durante 15 min, mantener B al 100 % durante 4 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron al vacío, luego el residuo se colocó a alto vacío durante la noche para proporcionar 3-amino-1-(3-fluorofenil)propan-1-ol, sal de TFA (224 mg, 1,32 mmol, 43 % de rendimiento) como un aceite transparente e incoloro.
MS ESI m/z 169,9 (M+H)⁺

63: A una solución de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico, HCl (25 mg, 0,077 mmol) y 3-amino-1-(3-fluorofenil)propan-1-ol, se añadió sal de TFA (28,5 mg, 0,101 mmol) en DMF (1 ml), BOP (44,5 mg, 0,101 mmol) seguido de DIPEA (0,068 ml, 0,387 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego la mezcla se filtró y se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con 10-mM acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 13 % de B, 13-53 % de B durante 25 minutos, luego una retención de 4 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. Las fracciones que contenían el producto racemato se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta un residuo. El residuo se purificó adicionalmente para separar los enantiómeros individuales usando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: Quirales de 30 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: 65 % CO₂/35 % IPA con 0,1 % DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min; Detalles de la inyección: Inyecciones de 1 ml de residuo disuelto en 3 ml de MeOH. Así se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-metilbenzamida enantiómero 1 (5,3 mg, 0,0121 mmol, rendimiento del 14,9 %) como el primer isómero que eluye de la purificación preparativa SFC descrita.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 - 8,58 (m, 2H), 7,61 (br t, J=8,1 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 6,09 (s, 2H), 5,46 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,86 (q, J=6,7 Hz, 2H), sin supresión de agua. Es probable que el pico de agua oscureciera dos protones.
MS ESI m/z 438,3 (M+H)⁺

Ejemplo 64: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-metilbenzamida enantiómero 2

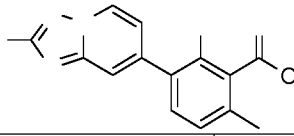
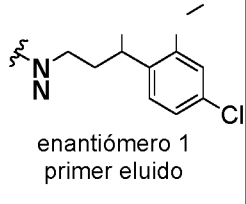
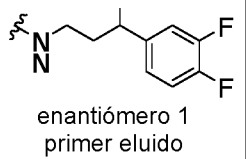
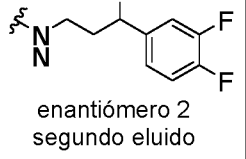
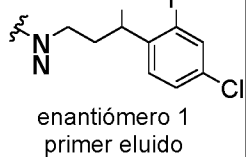
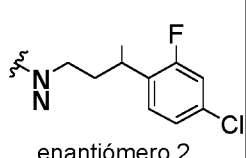


enantiómero 2

El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-(3-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-metilbenzamida enantiómero 2 (5,4 mg, 0,0123 mmol, rendimiento del 15,9 %) se obtuvo como el segundo isómero de elución de la purificación de SFC quiral descrita para el ejemplo 63.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (br d, J=6,9 Hz, 2H), 7,59 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 3H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 5,47 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,74 - 4,65 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,85 (q, J=6,5 Hz, 2H).
MS ESI m/z 438,3 (M+H)⁺

Tabla 3: Los compuestos de la Tabla 3 se prepararon de manera similar a los ejemplos **63** y **64**. Se utilizaron varios alquil benzoatos en lugar de 3-fluorobenzoato de metilo en el primer paso.

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
				
65	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-cloro-2-metoxifenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	484,0	8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,58 (t, J=6,1 Hz, 1H), 7,58 (br t, J=8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 7,22 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 3H), 6,08 (s, 2H), 5,23 (br s, 1H), 4,98 - 4,90 (m, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,77 - 1,63 (m, 1H), sin supresión de agua. Es probable que el pico de agua oscureciera dos protones.
66	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	456,1	8,69 - 8,54 (m, 2H), 7,59 (br t, J=8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 7,05 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,18 - 5,97 (m, 2H), 5,51 (br s, 1H), 4,68 (br t, J=5,9 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (q, J=6,7 Hz, 2H), sin supresión de agua. Es probable que el pico de agua oscureciera dos protones.
67	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(3,4-difluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	456,1	8,64 - 8,57 (m, 2H), 7,59 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,23 (br d, J=8,0 Hz, 2H), 7,05 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,08 (br s, 2H), 5,51 (br s, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (q, J=7,1 Hz, 2H), sin supresión de agua. Es probable que el pico de agua oscureciera dos protones.
68	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	472,2	8,65 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,56 (dt, J=13,7, 8,1 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,56 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,93 (dt, J=8,7, 4,2 Hz, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,93 - 1,75 (m, 2H), sin supresión de agua.
69	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	472,2	8,65 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,56 (dt, J=13,7, 8,1 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,32 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,56 (d, J=4,7 Hz, 1H), 4,93 (dt, J=8,7, 4,2 Hz, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), sin supresión de agua.

(continuación)

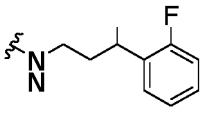
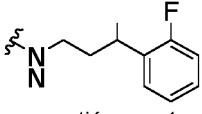
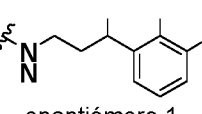
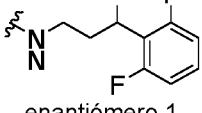
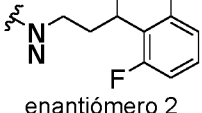
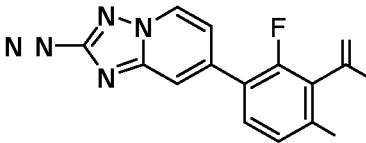
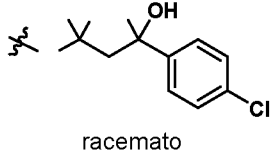
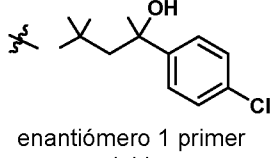
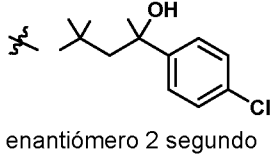
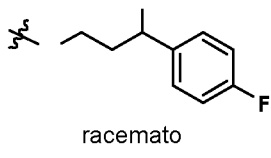
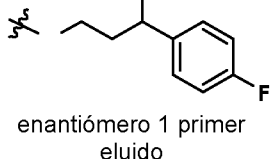
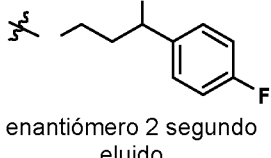
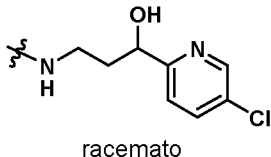
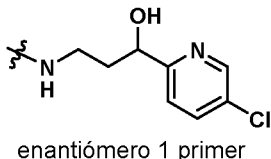
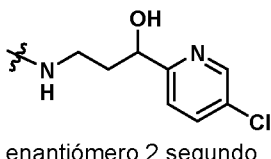
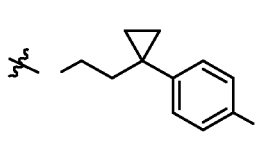
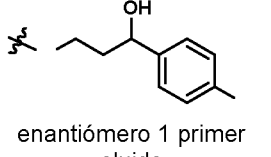
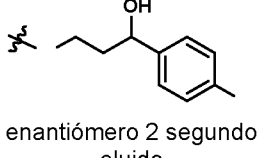
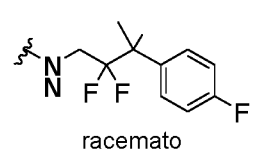
Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
70	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-(2-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	438,3	8,65 (t, J=6,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 3H), 7,41 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (br t, J=9,2 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,46 (d, J=4,7 Hz, 1H), 5,05 - 4,86 (m, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), sin supresión de agua.
71	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-(2-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	438,0	8,67 - 8,62 (m, 1H), 8,62 - 8,58 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,09 - 6,04 (m, 2H), 5,48 - 5,44 (m, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 2,35 - 2,29 (m, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), sin supresión de agua.
72	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-(3-fluoro-2-metoxifenil)-3-hidroxiopropil)-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	467,9	8,67 - 8,55 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 6,09 - 6,02 (m, 2H), 5,39 - 5,33 (m, 1H), 5,02 - 4,95 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 2,35 - 2,29 (m, 3H), 1,91 - 1,71 (m, 2H), sin supresión de agua.
73	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	455,8	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,67 - 8,57 (m, 2H), 7,58 (br t, J=7,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (quin, J=7,2 Hz, 1H), 7,22 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 3H), 6,07 (s, 2H), 5,48 (br d, J=4,4 Hz, 1H), 5,07 - 5,01 (m, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (dq, J=13,9, 7,0 Hz, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H).
74	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	456,1	8,70 - 8,64 (m, 1H), 8,63 - 8,58 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 3H), 6,09 - 6,04 (m, 2H), 5,57 - 5,54 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,39 - 3,31 (m, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), sin supresión de agua.

Tabla 4: Los compuestos de la Tabla 4 se prepararon de manera similar a los ejemplos **11**, **12** y **13**, donde se usó 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de etilo en el primer paso.

				
Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
75	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil-1,1,3- <i>d</i> ₃)-2-fluorobenzamida	 racemato	477,1	8,77 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 4H), 7,03 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 1,79 (s, 2H)
76	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil-1,1,3- <i>d</i> ₃)-2-fluorobenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	477,3	8,77 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 4H), 7,03 (br d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 1,79 (s, 2H)
77	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil-1,1,3- <i>d</i> ₃)-2-fluorobenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	477,3	8,77 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 4H), 7,03 (br d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 1,79 (s, 2H)
78	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro- <i>N</i> -(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida	 racemato	457,8	8,79 (t, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,73 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> =8,5, 5,8 Hz, 2H), 7,15 (t, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 7,04 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,35 (d, <i>J</i> =4,2 Hz, 1H), 4,70 - 4,65 (m, 1H), 3,34 - 3,27 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H)
79	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro- <i>N</i> -(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	458,0	8,80 (t, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> =8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,15 (t, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 7,04 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,38 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1H), 4,69 - 4,64 (m, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 2H)
80	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro- <i>N</i> -(3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	458,2	8,80 (br t, <i>J</i> =5,4 Hz, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> =8,5, 5,8 Hz, 2H), 7,15 (t, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 7,04 (br d, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,38 (d, <i>J</i> =4,1 Hz, 1H), 4,69 - 4,64 (m, 1H), 3,34 - 3,27 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 2H)

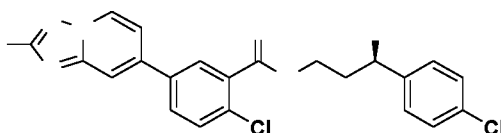
(continuación)

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
81	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(3-(5-cloropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	 racemato	475,0	8,81 (br t, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,73 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,05 (br d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 4,72 (dt, <i>J</i> =8,2, 3,8 Hz, 1H), 3,47 - 3,29 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H)
82	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(3-(5-cloropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	475,2	8,82 (br t, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 8,56 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,73 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,05 (br d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 4,72 (dt, <i>J</i> =8,8, 4,3 Hz, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H)
83	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(3-(5-cloropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	475,3	8,82 (br t, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 8,57 - 8,53 (m, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> =8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,73 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,05 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 4,72 (dt, <i>J</i> =8,2, 4,1 Hz, 1H), 3,48 - 3,33 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H)
84	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro- <i>N</i> -(2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)etil)benzamida	 racemato	468,0	8,72 (br t, <i>J</i> =5,4 Hz, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 7,72 (br t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,39 (dd, <i>J</i> =8,4, 5,7 Hz, 2H), 7,13 (t, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,03 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 3,25 - 3,11 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 0,77 (br d, <i>J</i> =16,3 Hz, 4H).
85	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro- <i>N</i> -(3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)benzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido	508,0	8,83 (br t, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 7,58 (br d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2H), 7,52 (br s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,04 (br d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 2H)
86	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro- <i>N</i> -(3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propil)benzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido	508,0	8,85 (br t, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 8,61 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 3H), 7,57 (br d, <i>J</i> =8,0 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,05 (br d, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 3,40 - 3,29 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 2H)
87	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butil)-2-fluorobenzamida	 racemato	508,1	8,99 (br t, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,59 (br dd, <i>J</i> =7,9, 5,8 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 7,07 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 4,04 - 3,83 (m, 2H), 1,63 (s, 3H)

(continuación)

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
88	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluorobenzamida enantiómero 1		508,1	9,00 (br t, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,70 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,58 (br dd, <i>J</i> =7,9, 5,8 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,19 (t, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 7,02 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 4,01 - 3,83 (m, 2H), 1,62 (s, 3H)
89	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluorobenzamida enantiómero 2		508,1	9,00 (br t, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,70 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,58 (br dd, <i>J</i> =8,2, 5,8 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,19 (br t, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 7,02 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 4,00 - 3,84 (m, 2H), 1,62 (s, 3H)

Ejemplo 90: (*R*)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-*N*-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propil)benzamida



5

90A: *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina: A una suspensión de 7-bromo-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (8,00 g, 37,6 mmol) en DCM (80 ml) y MeCN (80 ml) se añadió (Boc)₂O (21,8 ml, 94,0 mmol) y DMAP (1,84 g, 15,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida hasta 1/3 del volumen y se diluyó con H₂O (50 ml). La eliminación adicional de los disolventes orgánicos bajo presión reducida dio como resultado una suspensión de sólido en agua. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua (3 x 25 ml) y se secó al vacío para producir *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (15,5 g, 37,5 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido.

10

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J*=7,3, 2,0 Hz, 1H), 1,48 (s, 18H).

15

MS m/z 412,9 (M+H)⁺

90B: 5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoato de metilo y 5-(*N*-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoato de metilo: Una mezcla de *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (500 mg, 1,21 mmol), ácido (4-cloro-3-(metoxicarbonil) fenil)borónico (259 mg, 1,21 mmol), PdCl₂(dtbpf) (39,4 mg, 0,060 mmol) y K₃PO₄ (2 M ac.) (1,82 ml, 3,63 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se purgó con N₂. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice eluyendo con 0-50 % seguido de EtOAc al 50 % en Hex. Las fracciones que contenían los dos productos esperados se recolectaron por separado y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoato de metilo (262 mg, 0,521 mmol, 43 % de rendimiento) y 5-(*N*-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoato de metilo (173 mg, 0,429 mmol, 36 % de rendimiento).

20

25

5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoato de metilo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J*=7,2, 1,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,49 (s, 18H).

30

MS ESI m/z 503,3 (M+H)⁺

5-(*N*-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoato de metilo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J*=8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=7,1, 2,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

35

MS ESI m/z 403,2 (M+H)⁺

90C: 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoato de metilo, TFA: A una mezcla de 5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoato de metilo (262 mg, 0,521 mmol) y 5-(*N*-Boc-2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoato de metilo (173 mg, 0,429 mmol) en DCM (3 ml)

40

se añadió TFA (1,20 ml, 15,6 mmol). La solución resultante se agitó a TA ON. La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir la sal de TFA de 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoato de metilo crudo como un sólido, que se usó tal cual en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS ESI m/z 303,1 (M+H)⁺

5

90D: Ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoico, sal de litio: A una solución de 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoato de metilo crudo, TFA (288 mg, 0,951 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) se añadió a una solución de LiOH·H₂O (140 mg, 3,33 mmol) en H₂O (2 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se secó al vacío para proporcionar ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoico crudo, sal de litio como un sólido, que se usó tal cual en el siguiente paso sin purificación adicional.

10

MS ESI m/z 289,1 (M+H)⁺

90: Una suspensión de ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-clorobenzoico crudo, sal de litio (20 mg, 0,068 mmol), (R)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol clorhidrato (15 mg, 0,068 mmol), BOP (36 mg, 0,081 mmol) y DIPEA (0,060 ml, 0,34 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a TA ON. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 14 % B, 14-54 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (R)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida (24,5 mg, 0,053 mmol, 79 % de rendimiento).

15

20

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,53 (t, J=5,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 4H), 7,25 (dd, J=6,9, 1,8 Hz, 1H), 4,68 (br t, J=6,2 Hz, 1H), 1,84 (q, J=7,3 Hz, 2H).

25

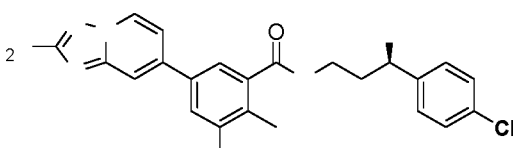
MS ESI m/z 455,9 (M+H)⁺

30

Tabla 5: Los compuestos de la Tabla 5 se prepararon de manera similar al ejemplo 90,

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
91	(S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida		455,9	8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,52 (br t, J=5,0 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,24 (dd, J=7,0, 1,8 Hz, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 1H), 1,84 (q, J=6,6 Hz, 2H)
92	5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-N-(3-fenilbutil)benzamida		420,1	8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,50 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 6H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 1,81 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,24 (d, J=6,7 Hz, 3H)
93	5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-N-(3-hidroxi-3-fenilbutil)benzamida		436,0	8,66 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,35 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,59 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 3H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 3,34 - 3,23 (m, 1H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 2H), 1,47 (s, 3H)

Ejemplo 94: (R)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-3-fluoro-2-metilbenzamida



5 **94A:** *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina: Una mezcla de *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (10,0 g, 24,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (7,37 g, 29,0 mmol), acetato de potasio (7,12 g, 72,6 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,988 g, 1,21 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se purgó con N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (400 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con H₂O (100 ml) seguido de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con éter/Hex (10 ml/90 ml). El sólido se recolectó por filtración, se enjuagó con hexanos (2 x 10 ml) y se secó al vacío para producir *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (10,93 g, 23,7 mmol, rendimiento del 98 %) como un sólido.

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (dd, *J*=6,8, 1,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,37 (dd, *J*=6,8, 1,1 Hz, 1H), 1,45 (s, 18H), 1,38 (s, 12H).

MS ESI *m/z* 379,4 (M+H)⁺ como ácido borónico

20 **94B:** 5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo y 5-(*N*-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo: Una mezcla de *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*] piridina (279 mg, 0,607 mmol), 5-bromo-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (150 mg, 0,61 mmol), PdCl₂(dtbpf) (19,8 mg, 0,030 mmol) y K₃PO₄ (2M ac) (0,91 ml, 1,82 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se purgó con N₂. La mezcla se agitó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice eluyendo con 0-50 % seguido de EtOAc al 50 % en Hex. Las fracciones que contenían los productos esperados se recogieron por separado y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (183 mg, 0,366 mmol, 60,2 % de rendimiento) y 5-(*N*-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (73,0 mg, 0,182 mmol, 30 % de rendimiento).

30 5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (dd, *J*=7,2, 0,7 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J*=10,1, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J*=7,2, 1,9 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,57 (d, *J*=1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 18H).

MS ESI *m/z* 501,4 (M+H)⁺

35 5-(*N*-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J*=10,1, 1,7 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J*=7,1, 1,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,57 (d, *J*=1,9 Hz, 3H), 1,57 (s, 9H).

MS ESI *m/z* 401,3 (M+H)⁺

40 **94C:** 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoatoa]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo, TFA: A una mezcla de 5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (183 mg, 0,366 mmol) y 5-(*N*-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (73,0 mg, 0,182 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,85 ml, 11,0 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*] piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo crudo, TFA como un sólido que se usó tal cual en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS ESI *m/z* 301,2 (M+H)⁺

50 **94D:** Ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoico, sal de litio: A una solución de 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo crudo, TFA (165 mg, 0,549 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1,5 ml) se añadió una solución de LiOH.H₂O (81 mg, 1,92 mmol) en H₂O (1,5 ml). La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se secó al vacío para proporcionar ácido5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoico crudo, sal de litio como un sólido, que se usó tal cual en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS ESI *m/z* 287,1 (M+H)⁺

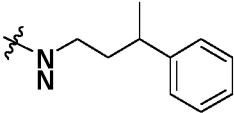
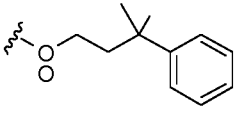
60 **94:** Una suspensión de ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoico crudo, sal de litio (20 mg, 0,068 mmol), clorhidrato de (R)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol (15,2 mg, 0,068 mmol), BOP (36 mg, 0,082 mmol) y DIPEA (0,060 ml, 0,341 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm

x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 16 % de B, 16-56 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones se activó por señales MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (R)-5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propil)-3-fluoro-2-metilbenzamida (10,2 mg, 0,022 mmol, 33 % de rendimiento).

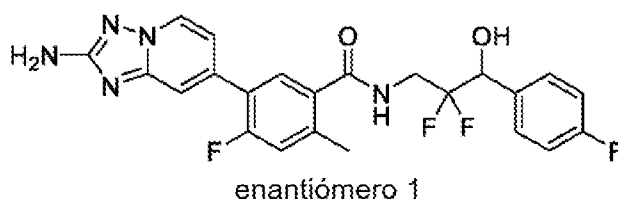
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,46 (br t, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,70 - 4,63 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,85 (q, $J=6,8$ Hz, 2H).

MS ESI m/z 454,0 (M+H) $^+$

Tabla 6: Los compuestos de la Tabla 6 se prepararon de manera similar al ejemplo 94,

Ej. No.	Nombre	R	M+H $^+$	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ
95	5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metil-N-(3-fenilbutil)benzamida		418,3	8,59 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,45 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 3H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,06 (s, 2H), 3,22 - 3,08 (m, 2H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,82 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,24 (d, $J=6,9$ Hz, 3H)
96	5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-3-fluoro-N-(3-hidroxi-3-fenilbutil)-2-metilbenzamida		434,3	8,59 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,30 (br t, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,72 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,48 (s, 3H)

Ejemplo 97: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-propil)-4-fluoro-2-metilbenzamida enantiómero 1



97A: Ácido 4-fluoro-5-yodo-2-metilbenzoico: A una mezcla de ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico (5,00 g, 32,4 mmol) en AcOH (40 ml) se añadió I_2 (9,06 g, 35,7 mmol), peryodato de sodio (3,47 g, 16,2 mmol) y ácido sulfúrico (0,259 ml, 4,87 mmol). La mezcla se agitó a 110-120 $^\circ\text{C}$ durante 6 horas. Se añadió más I_2 (4,00 g, 15,8 mmol) y la mezcla se agitó a 120 $^\circ\text{C}$ durante 4 horas. LCMS indicó que el I_2 adicional no pareció beneficiar el progreso de la reacción. La mezcla se vertió en hielo húmedo mientras se agitaba. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso hasta que el color se volvió amarillo claro. El sólido resultante se aisló por filtración y luego se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, seguido de agua y luego se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en IPA/agua (aproximadamente 10:1) con refrigeración. El sólido se aisló por filtración para proporcionar 2,2 g de un sólido que estaba significativamente contaminado con material de partida de ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico sin reaccionar como se observó por LCMS. Este sólido se dejó de lado. Las aguas madres de la recristalización se concentraron al vacío para proporcionar ácido 4-fluoro-5-yodo-2-metilbenzoico impuro (3,50 g, 12,5 mmol, 39 % de rendimiento, ~ 50 % de pureza). El material crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación o caracterización.

97B: Ácido 5-(N,N-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoico: En un vial a presión de 5 ml, una mezcla de N,N-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (250 mg, 0,543 mmol), ácido 4-fluoro-5-yodo-2-metilbenzoico (319 mg, 1,14 mmol) (aproximadamente 50 % de pureza), $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (17,7 mg, 0,0270 mmol) y K_3PO_4 , acuoso 2 M (1,09 ml, 2,17 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se

desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla. El vial de presión se selló y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora, luego se enfrió a temperatura ambiente. La LCMS de la mezcla mostró el producto bis-Boc deseado (M+H = 486,2), pero el producto mono-Boc (M+H = 387,2) fue el producto principal. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se aisló un precipitado blancuzco mediante filtración y se lavó con agua y EtOAc. La LCMS de este aislado sólido gris mostró m/z que era consistente con el producto mono-Boc (98,5 mg, 0,255 mmol, rendimiento del 47 %). Este material se apartó como Aislamiento 1, El filtrado orgánico se concentró al vacío y se marcó como Aislamiento 2; LCMS del aislado 2 mostró m/z consistente con el producto deseado Ácido 5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4] triazolopiridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoico (97 mg, 0,20 mmol, rendimiento del 37 %), ligeramente contaminado con el producto mono-Boc mencionado anteriormente. El aislado 2 se utilizó tal cual en el siguiente paso.

MS ESI m/z 387,2, 486,2 (M+H)⁺

97C: 5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida: Una mezcla de ácido 5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4] triazolopiridin-7-il)-4-fluoro-2-metilbenzoico (0,097 g, 0,20 mmol), BOP (0,133 g, 0,300 mmol), 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (0,082 g, 0,40 mmol) y base de Hünig (0,140 ml, 0,800 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, se agitó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua dos veces, luego con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4] triazolopiridin-7-il)-*N*-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida (135 mg, 0,20 mmol, 100 % rendimiento crudo) como un aceite de color canela. Este material se pasó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional.

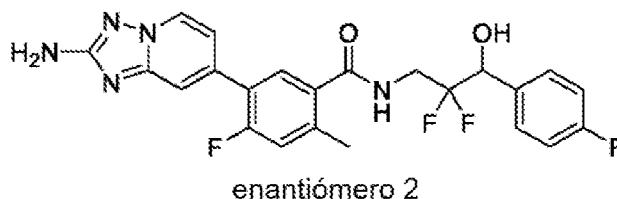
MS ESI m/z 674,5 (M+H)⁺

97: A una solución de 5-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida (135 mg, 0,200 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió TFA (0,60 ml, 7,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 12 % de B, 12-52 % de B durante 25 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El racemato aislado se sometió además a separación quiral SFC con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 60 % CO₂/40 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm, 5 micras; Fase móvil: 60 % CO₂/40 % MeOH w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 1500 µl 10,6 mg disuelto en 3 ml MeOH. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y se secaron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1 (2,2 mg, 4,43 µmol, > 95 % ee, 2 % de rendimiento). No se determinó la estereoquímica absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,72 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 8,3, 5,5 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,04 – 4,88 (m, 1H), 3,98 – 3,75 (m, 2H), 2,42 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*6) δ -110,25 (d, *J* = 245,5 Hz), -114,46, -115,49 – -116,84 (m).

MS ESI m/z 474,4 (M+H)⁺

Ejemplo 98: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida enantiómero 2

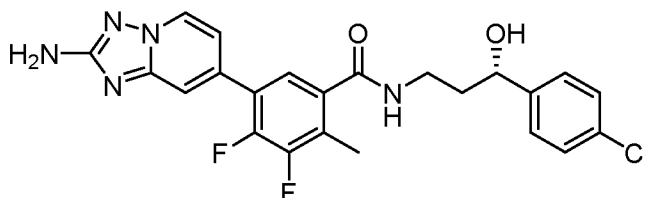


El compuesto del título 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-fluoro-2-metilbenzamida enantiómero 2 (3,4 mg, 7,0 µmol, 4 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 97.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,95 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,97 – 3,75 (m, 2H), 2,41 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110,25 (d, *J* = 245,5 Hz), -114,46, -115,49 – -116,84 (m).

5 MS ESI *m/z* 474,4 (M+H)⁺

Ejemplo 99: (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida



10

99A: Ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoico: Se disolvió ácido 3,4-difluoro-2-metilbenzoico (1,72 g, 9,99 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (7,0 ml, 131 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de agua helada y se añadió lentamente a la mezcla 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,43 g, 5,00 mmol). La mezcla se agitó a 0-10 °C durante 30 min, lo que resultó en un precipitado denso. Se añadió hielo a la mezcla. El sólido blancuzco se aisló por filtración y se enjuagó con agua, luego se dejó secar al aire una vez para dar ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoico crudo (3,0 g, 11,9 mmol, rendimiento del 120 %). El material se utilizó tal cual en el siguiente paso.

15

MS ESI *m/z* 251,1 (M+H)⁺

99B: 5-Bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoato de metilo: A una solución de ácido 5-bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoico crudo (3,0 g, 11,9 mmol) en DMF (15 ml) se añadió carbonato de potasio (2,76 g, 20,0 mmol) seguido de yodometano (1,6 ml, 25,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 50 ml de EtOAc y la mezcla se lavó con agua y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de sílice, gradiente 100 % Hex a 5 % EtOAc en Hex). Las fracciones que contenían producto limpio se combinaron y concentraron para dar -bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoato de metilo (560 mg, 2,11 mmol, rendimiento del 18 %).

20

25

¹H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,06 - 7,85 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,53 (d, *J*=2,9 Hz, 3H).

99C: 3,4-Difluoro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo: A una mezcla de 5-bromo-3,4-difluoro-2-metilbenzoato de metilo (0,530 g, 2,00 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió 4,4,4', 4', 5,5,5', 5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (0,609 g, 2,40 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,114 g, 0,140 mmol) y acetato de potasio (0,491 g, 5,00 mmol). La mezcla se roció con gas N₂ y luego se agitó a 115 °C durante 4 horas. A la mezcla cruda de rxn que contiene 3,4-difluoro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (624 mg, 2,00 mmol) se añadió 1,4-dioxano (11 ml) (1 ml), 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (426 mg, 2,00 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (65,3 mg, 0,080 mmol) y K₃PO₄ acuoso 2 M (2,50 ml, 5,00 mmol). Después de burbujear la mezcla con gas N₂ durante 5 min, la mezcla se agitó a 115 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se aisló un precipitado sólido por filtración y se lavó con agua y EtOAc para producir 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3,4- difluoro-2-metilbenzoato de metilo en crudo (390 mg) como Aislado 1 que se apartó. Las capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (gradiente 100 % DCM a 10 % MeOH en DCM) para proporcionar 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin- 7-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzoato de metilo (110 mg) como un sólido oscuro, Aislado 2 etiquetado. Los aislamientos 1 y 2 se combinaron para proporcionar el 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzoato de metilo deseado (500 mg en total, 1,57 mmol, 79 % de rendimiento).

30

35

40

45

MS ESI *m/z* 319,1 (M+H)⁺

99D: Ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico: A una mezcla de 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzoato de metilo (500 mg, 1,57 mmol) en THF (4 ml) se añadió LiOH, solución acuosa 2 M (3,20 ml, 6,40 mmol) y MeOH (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido filtrado se enjuagó con agua y EtOAc para producir un sólido oscuro (143 mg) como Aislado 1 etiquetado, que se dejó a un lado. El filtrado se neutralizó con HCl 1 N (4 ml) lo cual provocó un evento de precipitación. El sólido gris resultante se aisló por filtración y se enjuagó con agua y EtOAc para proporcionar el Aislado 2 (267 mg). Las fases del filtrado se separaron y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir el Aislado 3 (36 mg) en forma de un sólido de color canela. Los aislamientos 1, 2 y 3 se combinaron para proporcionar ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo 1,5-*a*]piridin-7-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico crudo (446 mg, 1,46 mmol, rendimiento del 93 %) que se usó tal cual en el siguiente paso.

50

55

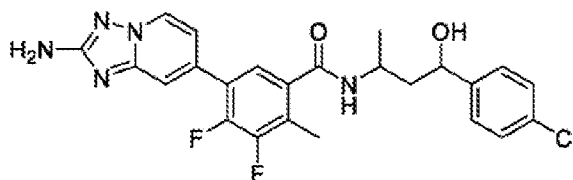
MS ESI *m/z* 304,9 (M+H)⁺

99: Una mezcla de ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico (30 mg, 0,099 mmol), BOP (65,4 mg, 0,148 mmol), clorhidrato de clorhidrato de (S)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol (26,3 mg, 0,118 mmol) y base de Hünig (0,086 ml, 0,49 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a TA ON. La mezcla se diluyó con MeOH y el material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 17 % B, 17-57 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida (8,7 mg, 0,018 mmol, 19 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,47 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,43 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,66 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,43 – 3,26 (m, 2H), 2,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 1,86 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -140,05, -141,17. MS ESI *m/z* 472,4 (M+H)⁺

Ejemplo 100: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida racemato 1

20



racemato 1

Una mezcla de ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico (30,4 mg, 0,100 mmol), BOP (66,3 mg, 0,150 mmol), 3-amino-1-(4-clorofenil)butan-1-ol (**19B**, 23,9 mg, 0,120 mmol) y base de Hünig (0,070 ml, 0,40 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró, y el material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 17 % de B, 17-55 % de B durante 28 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el primer pico de elución con una señal LCMS *m/z* consistente con el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida racemato 1 (5,4 mg, 10,9 µmol, 11 % de rendimiento). La estereoquímica absoluta no fue determinada.

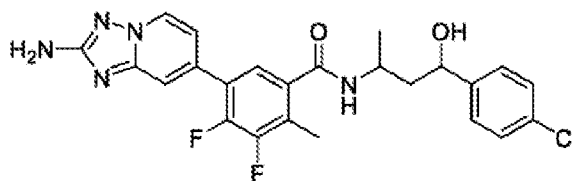
35

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 5H), 7,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,37 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,64 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,02 (dt, *J* = 16,2, 8,0 Hz, 1H), 2,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 1,96 (dq, *J* = 15,5, 7,8 Hz, 1H), 1,68 (dt, *J* = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -140,19 (d, *J* = 21,8 Hz), -141,36 (d, *J* = 21,8 Hz). MS ESI *m/z* 486,2 (M+H)⁺

40

Ejemplo 101: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida racemato 2

45



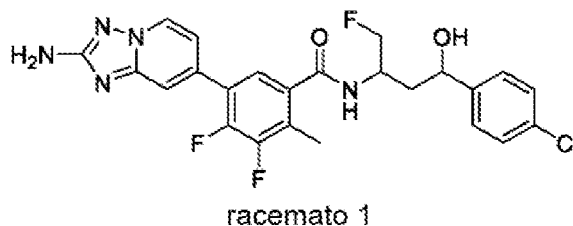
racemato 2

El compuesto del título 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(4-(4-clorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida racemato 2 (3,9 mg, 7,6 µmol, 8 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo pico de elución con una señal LCMS *m/z* consistente con el producto deseado de la purificación por HPLC preparativa descrita para el ejemplo 100.

50

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 4H), 7,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,23 – 4,07 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,76 – 1,68 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -140,09 (d, *J* = 21,0 Hz), -141,35 (d, *J* = 21,1 Hz).
MS ESI *m/z* 486,2 (M+H)⁺

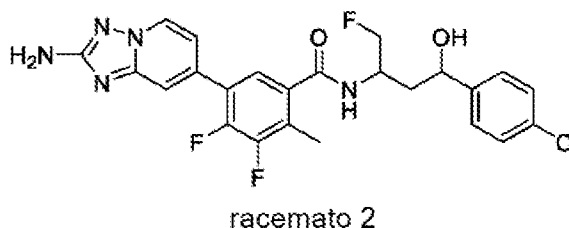
Ejemplo 102: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxiбутан-2-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida racemato 1



Una mezcla de ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico (30,4 mg, 0,100 mmol), BOP (66,3 mg, 0,150 mmol), 3-amino-1-(4-clorofenil)-4-fluorobutan-1-ol (**21B**, 43,5 mg, 0,200 mmol) y base de Hünig (0,070 ml, 0,400 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró, y el material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 12 % de B, 12-52 % de B durante 23 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el primer pico de elución con señal LCMS *m/z* consistente con el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrifuga para proporcionar 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxiбутан-2-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida racemato 1 (1,1 mg, 2,2 μmol, rendimiento del 2 %). No se determinó la estereoquímica absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 5H), 7,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,72 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 47,4, 4,9 Hz, 2H), 4,19 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 1,98 (dt, *J* = 14,7, 7,5 Hz, 1H), 1,89 (dt, *J* = 13,5, 6,0 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,45, -140,02, -140,92.
MS ESI *m/z* 504,3 (M+H)⁺

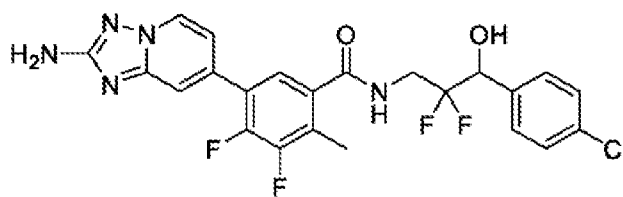
Ejemplo 103: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxiбутан-2-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida racemato 2



El compuesto del título 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(4-(4-clorofenil)-1-fluoro-4-hidroxiбутан-2-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida racemato 2 (1,4 mg, 2,73 μmol, 3 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo pico de elución con una señal LCMS *m/z* consistente con el producto deseado de la purificación por HPLC preparativa descrita para el ejemplo 102.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 4H), 7,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,72 (dt, *J* = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,28 – 4,11 (m, 1H), 2,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H), 1,97 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -73,44, -140,07, -140,99.
MS ESI *m/z* 504,3 (M+H)⁺

Ejemplo 104: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-propil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida enantiómero 1

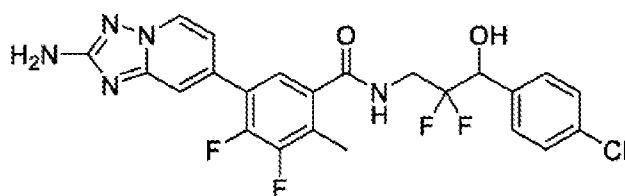


enantiómero 1

Una mezcla de ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico (45,6 mg, 0,150 mmol), BOP (100 mg, 0,225 mmol), 3-amino-1-(4-clorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol (**29A**, 49,9 mg, 0,225 mmol) y base de Hünig (0,105 ml, 0,600 mmol) en DMF (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró, y el material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 19 % de B, 19-59 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. A continuación, el racemato se sometió a separación por SFC quiral con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 55 % CO₂/ 45 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 55 % CO₂/ 45 % MeOH w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 1500 μ l 7,4 mg disuelto en 3 ml MeOH. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y se secaron para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida enantiómero 1 (1,4 mg, 2,8 μ mol, > 95 % ee, 2 % de rendimiento). No se determinó la estereoquímica absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 4H), 7,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,02 – 4,91 (m, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 2H), 2,35 (s, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -109,98 (d, *J* = 246,9 Hz), -115,93 (d, *J* = 246,2 Hz), -139,87 (d, *J* = 22,3 Hz), -140,66 (d, *J* = 20,8 Hz).
MS ESI *m/z* 508,2 (M+H)⁺

Ejemplo 105: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida enantiómero 2

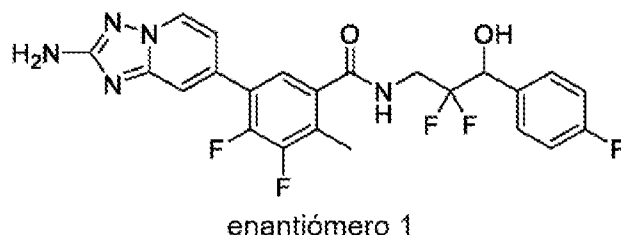


enantiómero 2

El compuesto del título 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida enantiómero 2 (1,7 mg, 3,1 μ mol, rendimiento del 2 %) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo **104**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,03 – 4,92 (m, 1H), 3,86 (td, *J* = 16,3, 13,5, 8,9 Hz, 2H), 2,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -109,98 (d, *J* = 246,9 Hz), -115,93 (d, *J* = 246,2 Hz), -139,87 (d, *J* = 22,3 Hz), -140,66 (d, *J* = 20,8 Hz).
MS ESI *m/z* 508,2 (M+H)⁺

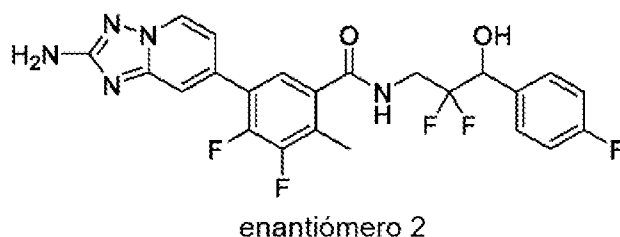
Ejemplo 106: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida enantiómero 1



Una mezcla de ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-3,4-difluoro-2-metilbenzoico (45,6 mg, 0,150 mmol), BOP (100 mg, 0,225 mmol), 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (**30A**, 61,6 mg, 0,300 mmol) y base de Hünig (0,105 ml, 0,600 mmol) en DMF (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró, y el material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15 % de B, 15-55 % de B durante 25 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. A continuación, el racemato se sometió a separación quiral SFC con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 55 % CO₂/ 45 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 55 % CO₂/ 45 % MeOH w/0,1 %DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 3000 µl 39,2 mg disueltos en 6 ml de MeOH/MeCN. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y se secaron para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida enantiómero 1 (10 mg, 0,020 mmol, > 95 % ee, 13 % de rendimiento). No se determinó la estereoquímica absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,01 – 4,89 (m, 1H), 3,92 – 3,79 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110,21 (d, *J* = 245,7 Hz), -114,42, -116,11 (d, *J* = 245,6 Hz), -139,86 (d, *J* = 21,3 Hz), -140,68 (d, *J* = 21,1 Hz). MS ESI *m/z* 492,2 (M+H)⁺

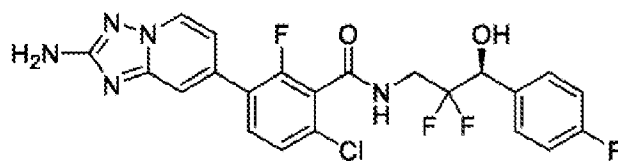
Ejemplo 107: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida enantiómero 2



El compuesto del título 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-3,4-difluoro-2-metilbenzamida enantiómero 2 (12 mg, 0,024 mmol, 16 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 106.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,5, 5,6 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,99 – 4,90 (m, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110,21 (d, *J* = 245,7 Hz), -114,42, -116,11 (d, *J* = 245,6 Hz), -139,86 (d, *J* = 21,3 Hz), -140,68 (d, *J* = 21,1 Hz). MS ESI *m/z* 492,2 (M+H)⁺

Ejemplo 108: (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida enantiómero 1

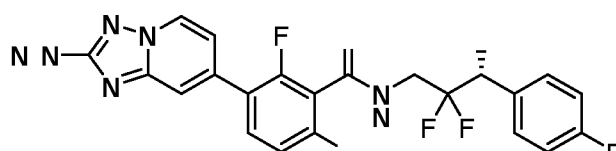


enantiómero 1

Una mezcla de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (67,5 mg, 0,220 mmol), BOP (146 mg, 0,330 mmol), 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (**30A**, 90 mg, 0,44 mmol) y base de Hünig (0,154 ml, 0,880 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 12 % de B, 12-52 % de B durante 25 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron por evaporación centrífuga para obtener la 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida racémica. A continuación, el racemato se sometió a separación quiral SFC con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 75 % CO₂/ 25 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 75 % CO₂/ 25 % MeOH w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 3000 μ l 21,2 mg disueltos en 6 ml de MeOH/MeCN. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y se secaron para producir (S)-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida (8,3 mg, 0,016 mmol, > 95 % ee, 7 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 4H), 7,24 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,02 – 4,86 (m, 1H), 3,98 – 3,77 (m, 2H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110,76 (d, *J* = 245,4 Hz), -114,36, -116,81 (d, *J* = 245,0 Hz), -117,27. MS ESI *m/z* 494,3 (M+H)⁺

Ejemplo 109: (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida enantiómero 2

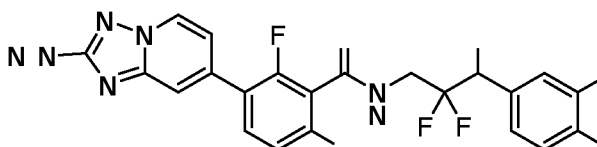


F

El compuesto del título (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida enantiómero 2 (7,7 mg, 0,015 mmol, 7 % de rendimiento) se obtuvo como segundo isómero eluyente de la purificación por SFC quiral descrita para el ejemplo **108**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 4H), 7,23 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,95 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,76 (m, 2H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110,76 (d, *J* = 245,4 Hz), -114,36, -116,81 (d, *J* = 245,0 Hz), -117,27. MS ESI *m/z* 494,3 (M+H)⁺

Ejemplo 110: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluorobenzamida



45

110A: 3-(3,4-Diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo: En un recipiente a presión de vidrio sellado de 40 ml se combinaron 3,4-diclorobenzaldehído (1,00 g, 5,71 mmol), THF (15 ml) y zinc (0,478 g, 7,1 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 30 min y luego se añadió bromodifluoroacetato de etilo (1,28 ml, 9,75 mmol) en porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C ON. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 1 N por goteo mientras se agitaba. El filtrado acidificado se diluyó con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite naranja. El residuo se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de sílice de 24 g eluyendo con EtOAc al 0-40 % en gradiente Hex. Las fracciones puras se concentraron para dar 3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (1,30 g, 4,40 mmol, rendimiento del 76 %) como un sólido blancuzco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 2H), 2,80 (d, J=5,1 Hz, 1H), 1,43-1,21 (m, 3H).

110B: (3-(3,4-Diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de 3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (1,20 g, 4,01 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió amoniaco (7 M en MeOH, 6,0 ml, 42 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar la 3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida cruda.

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida (600 mg, 2,22 mmol) y THF (6 ml). Se añadió en porciones una solución de complejo de dimetil sulfuro de borano (2,0 M en THF, 4,4 ml, 8,89 mmol) a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición lenta por goteo de metanol (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite espeso transparente e incoloro. El residuo aceitoso se disolvió en una solución acuosa de HCl 1 M (10 ml) y se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla turbia se volvió clara al final de la hora. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el 3-amino-1-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol crudo como un sólido blanco. A continuación, se mezcló el 3-amino-1-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol crudo con THF (10 ml) y trietilamina (0,97 ml, 6,7 mmol). Se añadió di-*terc*-butildicarbonato (0,61 ml, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite espeso. El residuo se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida usando una columna de gel de sílice de 24 g eluyendo con EtOAc al 0-20 % en gradiente Hex. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar (3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 1,68 mmol, rendimiento del 76 %) como un sólido blanco.

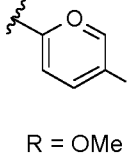
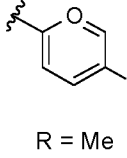
110: Se disolvió (3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil) carbamato de *terc*-butilo (34,8 mg, 0,098 mmol) en DCM (1 ml) y TFA (0,2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar 3-amino-1-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol crudo, sal de TFA. El residuo se mezcló con ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (30 mg, 0,098 mmol), DIPEA (0,068 ml, 0,39 mmol) y DMF (1 ml). Se añadió BOP (47,6 mg, 0,108 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 27 % de B, 27-67 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue provocada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 3-{2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-7-il}-6-cloro-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluorobenzamida racémica (44,7 mg, 0,0820 mmol, 84 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,69 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,45 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,07-4,88 (m, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H).
MS ESI m/z 544,2 (M+H)⁺

Tabla 7: Los compuestos de la Tabla 7 se prepararon de manera similar al ejemplo 110, En los casos de estereoquímica indefinida, los compuestos se aislaron como mezclas racémicas o diastereoméricas a menos que se indique lo contrario.

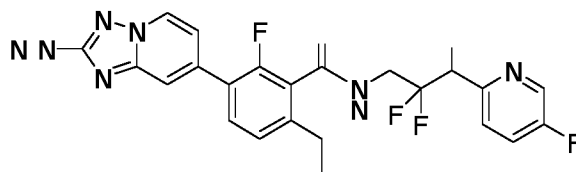
111	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida	 racemato R = OMe	540,3	8,87 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,78-7,62 (m, 3H), 7,52-7,37 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,06-4,87 (m, 1H), 3,91 (br s, 3H), 4,01-3,66 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H)	
112	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	 enantiómero 1 primer eluido R = Me	524,0	8,95 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,60 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,03 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,05 - 4,86 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 2,31 (s, 3H)	
113	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	 enantiómero 2 segundo eluido R = Me	524,2	8,95 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,60 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,03 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J=5,4 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,05 - 4,86 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 2,31 (s, 3H)	
114	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[3-(5,6-dicloropiridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida	 R = OMe	541,0	8,87 (br t, J=5,9 Hz, 1H), 8,58 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (br t, J=8,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,09 (br d, J=16,6 Hz, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 3H), 4,05 - 3,76 (m, 1H), 3,50 - 3,32 (m, 1H)	
115	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida	 R = Me	525,0	8,98 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,60 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,03 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 5,27 - 5,06 (m, 1H), 4,01 - 3,82 (m, 2H), 2,31 (s, 3H)	
116	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-6-cloro-N-[2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil]-2-fluorobenzamida	 R = Cl	494,9	9,17 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,64 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,57 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,81 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,75 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,9, 4,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,06 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,00 (br dd, J=15,1, 7,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 2H)	

(continuación)

Ej. No.	Nombre	Ar & R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
117	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida	 R = OMe	491,3	8,86 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,80 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 7,28 - 6,97 (m, 1H), 4,99 (br dd, J=15,7, 7,2 Hz, 1H), 4,06 - 3,89 (m, 2H), 4,14 - 3,73 (m, 3H)
118	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida	 R = Me	475,3	8,98 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,57 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,81 (td, J=8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,25 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,15 (br d, J=4,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,99 (br dd, J=14,8, 7,8 Hz, 1H), 4,06 - 3,87 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)

Ejemplo 119: 3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil]-6-etil-2-fluorobenzamida

5



119A: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzamido[2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil]carbamato de metilo. Se cargó un vial de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética con 3-bromo-6-etil-2-fluorobenzamido de metilo (0,800 g, 3,06 mmol), 4,4,4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,01 g, 3,98 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,125 g, 0,153 mmol), 1,4-dioxano (15,3 ml) y acetato de potasio (0,601 g, 6,13 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno 3 veces, luego se equipó con un condensador y se calentó a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. A la mezcla se añadió 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,653 g, 3,06 mmol) y fosfato de potasio tribásico, 2,0 M acuoso (2,0 ml, 6,13 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno 3 veces y se calentó a 90 °C durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se adsorbió sobre gel de sílice. El material crudo cargado en seco se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (40 g de sílice, gradiente de elución de EtOAc del 50 al 100 % en hexanos). Las fracciones del producto se combinaron y concentraron para proporcionar un sólido que se trituró con EtOAc (15 ml) y se aisló por filtración para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzamido de metilo (0,600 g, 1,91 mmol, rendimiento del 62 %).

¹H RMN (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,73 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,04 (dt, J=7,0, 1,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,68 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,19 (t, J=7,5 Hz, 3H)
MS ESI m/z 315,1 (M+H)⁺

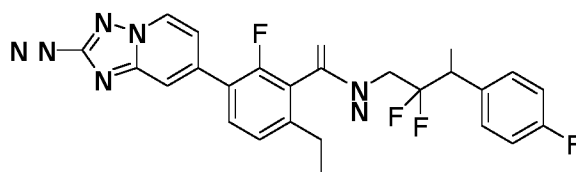
119B: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzamido[2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil]carbamato de litio. Se cargó un vial de 8 ml con una barra de agitación, 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzamido de metilo (0,200 g, 0,636 mmol), THF (2 ml), MeOH (2 ml) y NaOH acuoso 1 M (0,127 ml, 1,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un residuo sólido que se utilizó directamente en el siguiente paso, asumiendo un rendimiento del 100 %.
MS ESI m/z 301,3 (M+H)⁺

119: El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el último paso de la preparación del ejemplo 110, donde (2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)carbamato de terc-butilo se utilizó en lugar de (3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)carbamato de terc-butilo, y donde el 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzamido de litio en lugar de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]

piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico se utilizó para proporcionar el producto deseado 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida (10,7 mg, 0,022 mmol, 33 % de rendimiento).

5 ^1H RMN (499 MHz, DMSO- d_6) δ 8,99 (br t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,81 (td, $J=8,8$, 2,6 Hz, 1H), 7,68 (t, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,06 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,07 - 4,91 (m, 1H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,46 (br s, 1H), 2,64 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).
MS ESI m/z 489,1 (M+H)⁺

10 **Ejemplo 120:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida

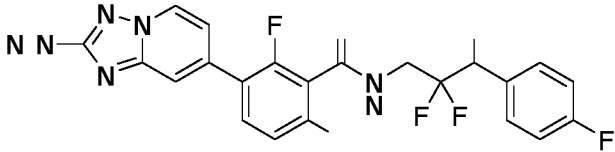





15 Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4- fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-
fluorobenzamida (30 mg, 0,061 mmol), diciclohexil (2', 6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il) fosfina[S-Phos] (6,23 mg, 0,0150 mmol), acetato de paladio (2,73 mg, 0,0120 mmol) y 6-metil-2-vinil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona
20 (22,2 mg, 0,121 mmol) en 1,4 -dioxano (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 1 min. Se añadió fosfato de potasio tribásico, acuoso 2 M (0,17 ml, 0,334 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con EtOAc (2 x). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (3 ml). Se añadió 25 mg de Pd al 10 % sobre C (húmedo) y la mezcla se evacuó y se volvió a llenar con H₂ de un globo. La mezcla se agitó a TA ON. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. El material se disolvió en DMF (2 ml) y se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes
25 condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 acetoneitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetoneitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 18 % de B, 18-58 % de B durante 21 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se separó adicionalmente en enantiómeros individuales mediante cromatografía quiral SFC de la siguiente
30 manera: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: JO quiral 30 x 250 mm. 5 micrones; Fase móvil: 80 % CO₂/20 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm, Detalles de la inyección: 1000 μl 11,3 mg disueltos en 3 ml de MeOH para recuperar el primer pico de elución como el producto homóquiral deseado, 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-
35 fluorobenzamida (2,80 mg, 5,74 μmol , 9 % de rendimiento), con > 95 % de pureza quiral. La estereoquímica absoluta no fue determinada.

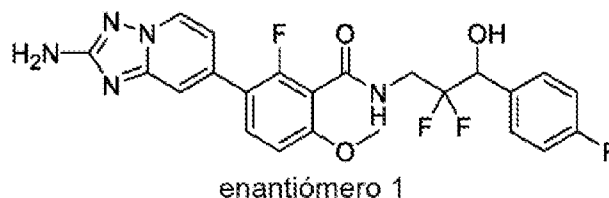
40 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (br t, $J=6,3$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 3H), 7,31 - 7,18 (m, 3H), 7,05 (br d, $J=6,7$ Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,94 (br d, $J=15,0$ Hz, 1H), 4,00 - 3,80 (m, 2H), 2,64 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 1,19 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

MS ESI m/z 488,1 (M+H)⁺

45 **Tabla 8:** Los compuestos de la Tabla 8 se prepararon de manera similar al ejemplo 120, En los casos de estereoquímica indefinida, los compuestos se aislaron como mezclas racémicas o diastereoméricas a menos que se indique lo contrario.

				
Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
121	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida		488,1	8,99 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 3H), 7,31 - 7,18 (m, 3H), 7,06 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,94 (br dd, J=16,0, 6,3 Hz, 1H), 3,97 - 3,80 (m, 2H), 2,64 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 1,19 (t, J=7,5 Hz, 3H)
122	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-ciclopropil-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida		500,1	9,01 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 7,03 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,43 (t, J=3,9 Hz, 1H), 6,13 - 5,98 (m, 2H), 4,99 - 4,86 (m, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 2,01 - 1,85 (m, 1H), 1,05 - 0,90 (m, 2H), 0,85 - 0,69 (m, 2H)
123	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(metil-d ₃)benzamida		477,4	8,95 (br t, J=5,8 Hz, 1H), 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,61 (br t, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 3H), 7,27 - 7,19 (m, 3H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 4,99 - 4,86 (m, 1H), 3,94 - 3,78 (m, 2H)

Ejemplo 124: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida enantiómero 1



5

124A: 3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida: A una mezcla de ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoico (20 mg, 0,080 mmol), 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil) propan-1-ol (16,5 mg, 0,0800 mmol) y BOP (39,1 mg, 0,0880 mmol) en DMF (5 ml) se añadió base de Hünig (0,0280 ml, 0,161 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
MS ESI m/z 436,1 (M+H)⁺

10

124: Una mezcla de 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (25,0 mg, 0,117 mmol), 4,4,4', 4', 5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (35,8 mg, 0,141 mmol), acetato de potasio (34,6 mg, 0,352 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,79 mg, 5,87 μmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con N₂ y se agitó a 110 °C durante 3 horas. A la mezcla se añadió 3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida (46,1 mg, 0,106 mmol), paladio dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno (3,82 mg, 5,87 μmol) y fosfato tripotásico acuoso 2,0 M (0,18 ml, 0,352 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1,5 h. Se añadió EtOAc (10 ml) y Et₂O (10 ml). Los orgánicos se lavaron con NaOH 1 N (2 x 10 ml). La capa acuosa combinada se acidificó con HCl concentrado a pH = 4-5 para precipitar el producto. El sólido se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto crudo que se disolvió en DMF y se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 8 % de B, 8-48 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación

15

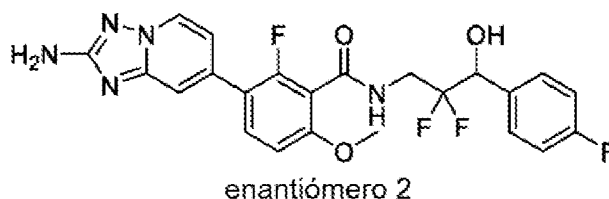
20

25

centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante SCP usando cromatografía quiral SFC. Waters 100 Prep SFC; Columna: JO quiral 30 x 250 mm. 5 micrones; Fase móvil: 80 % CO₂/ 20 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm, Detalles de la inyección: 1000 µl 39,9 mg disueltos en 30 ml de MeOH/ACN para recuperar el primer pico de elución como el producto homoquiral deseado, 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida enantiómero 1 (7,4 mg, 0,015 mmol, 13 % de rendimiento), con > 95 % de pureza quiral). La estereoquímica absoluta no fue determinada.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 - 8,75 (m, 1H), 8,58 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,37 (m, 3H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,10 - 6,95 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,05 - 4,77 (m, 1H), 4,04 - 3,50 (m, 5H).
MS ESI m/z 488,1 (M+H)⁺

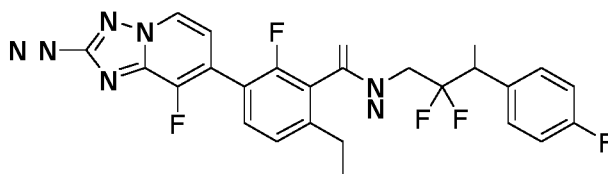
Ejemplo 125: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida enantiómero 2



El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida enantiómero 2 (5,9 mg, 0,012 mmol, 10 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 124. La estereoquímica absoluta no fue determinada.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 - 8,79 (m, 1H), 8,66 - 8,44 (m, 1H), 7,69 (quin, J=8,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 3H), 7,29 - 7,16 (m, 2H), 7,12 - 6,97 (m, 2H), 6,14 - 5,94 (m, 2H), 4,92 (br dd, J=16,7, 6,8 Hz, 1H), 3,97 - 3,63 (m, 5H).
MS ESI m/z 490,2 (M+H)⁺

Ejemplo 126: 3-(2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida



126A: 3-bromo-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida: A una mezcla de ácido 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzoico (150 mg, 0,592 mmol), 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (121 mg, 0,592 mmol), se añadió BOP (288 mg, 0,651 mmol) en DMF (5 ml) base de Hünig (0,207 ml, 1,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de sílice, gradiente de EtOAc en Hex = 0-10 %, tiempo de gradiente = 12 min, con una tasa de flujo de 25 ml/min) para producir 3-bromo-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida (240 mg, 0,545 mmol, 92 % de rendimiento).

¹H RMN (499 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (dd, J=8,7, 7,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,20 (dd, J=8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 6,36 - 6,26 (m, 1H), 5,04 - 4,92 (m, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 1H), 4,02 (br dd, J=15,1, 10,4 Hz, 1H), 3,67 - 3,54 (m, 1H).
MS ESI m/z 442,2 (M+H)⁺

126B: 3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida: Una mezcla de 3-bromo-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida (88 mg, 0,20 mmol), 4,4,4', 4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (60,9 mg, 0,240 mmol), acetato de potasio (58,9 mg, 0,600 mmol) y el aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (16,3 mg, 0,0200 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con N₂ y se agitó a 110 °C durante 3 horas. A la mezcla anterior se añadió 3-fluoro-4-yodopiridin-2-amina (57,1 mg, 0,240 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (13,0 mg, 0,0200 mmol) y fosfato de potasio tribásico acuoso 2 M (300 µl, 0,600 mmol). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando N₂ a través de la mezcla durante

2 min, luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc (20 ml) y H₂O (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (12 g de gel de sílice, gradiente EtOAc/Hex = 0-100 %) para producir 3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-il)-6-cloro-N-(2, 2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida (78,0 mg, 0,165 mmol, 83 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,42 (m, 4H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,00 (m, 1H), 6,65 (t, J=4,9 Hz, 1H), 4,93 (br dd, J=16,2, 6,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,76 (m, 2H).
MS ESI m/z 472,3 (M+H)⁺

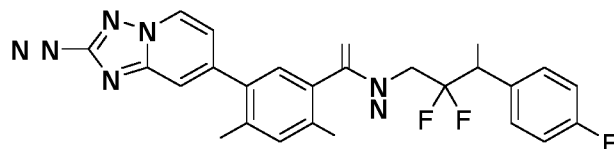
126C: 3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida: Una mezcla de 3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida (74,0 mg, 0,157 mmol), diciclohexil(2', 6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina[S-Phos] (12,9 mg, 0,0310 mmol), acetato de paladio (3,52 mg, 0,0160 mmol) y 6-metil-2-vinil-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (57,4 mg, 0,314 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 1 min. Se añadió fosfato de potasio, tribásico, acuoso 2 M (0,43 ml, 0,863 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite que se lavó con EtOAc (20 ml). El filtrado y los lavados se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (3 ml). Se añadió Pd al 10 % sobre C (húmedo, 25 mg) y la mezcla se evacuó y se volvió a llenar con un globo de H₂. La mezcla se agitó a TA ON. La mezcla se filtró y se concentró para producir 3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida crudo (68,0 mg, 0,146 mmol, rendimiento del 93 %) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (t, J=6,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,33 (m, 3H), 7,31 - 7,18 (m, 3H), 6,54 (t, J=4,8 Hz, 1H), 6,41 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,97 - 4,84 (m, 1H), 3,95 - 3,76 (m, 2H), 2,63 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J=7,5 Hz, 3H).
MS ESI m/z 466,5 (M+H)⁺

126: Se cargó un vial de reacción de 8 ml con una barra de agitación y 3-(2-amino-3-fluoropiridin-4-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)- 6-etil-2-fluorobenzamida (40 mg, 0,086 mmol). El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de 1,4-dioxano (1 ml), DCM (1 ml) e isotiocianato de etoxilcarbonilo (0,015 ml, 0,129 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego a 45 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo que contenía el intermedio deseado (MS ESI m/z 597,5 (M+H)⁺) se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (4 g de sílice, gradiente de MeOH en DCM = 0-6 %, tiempo de gradiente = 10 min a una tasa de 15 ml/min). En un vial de 8 ml, el intermedio de tiourea purificado así obtenido (51,3 mg, 0,0860 mmol) se combinó con hidrocloreuro de hidroxilamina (29,9 mg, 0,430 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de etanol (1 ml) y base de Hunig (0,0450 ml, 0,258 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego a 80 °C ON. Se recolectó un sólido por filtración y se lavó con agua. El material se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 8 % de B, 8-48 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionalar el producto racémico deseado (30 mg, 0,059 mmol, rendimiento del 69 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 - 9,13 (m, 1H), 8,94 - 8,48 (m, 1H), 7,92 - 7,12 (m, 6H), 6,83 - 6,30 (m, 2H), 5,38 - 4,90 (m, 1H), 4,39 - 3,86 (m, 1H), 3,67 - 3,20 (m, 2H), 3,01 - 2,75 (m, 3H), 1,68 - 1,07 (m, 3H).

MS ESI m/z 506,4 (M+H)⁺

Ejemplo 127: 3-(2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida



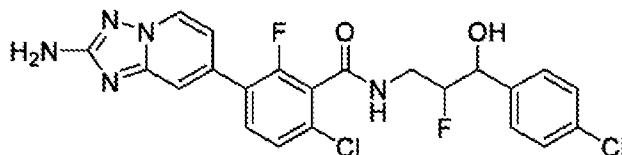
El ejemplo 127 se preparó de manera similar al ejemplo 124 en donde el ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoico se sustituyó con ácido 5-bromo-2,4-diclorobenzoico en el primer paso, y no se realizó purificación de SFC quiral en el producto deseado racemato en el paso final. Por tanto, se obtuvo 3-(2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida racemica (5,6 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 24 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 4H),

7,21 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 6,97 (dd, $J=6,9$, 1,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,00 - 4,89 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,88 - 3,67 (m, 2H).

MS ESI m/z 510,1 (M+H)⁺

- 5 **Ejemplo 128:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-6-cloro-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida mezcla enantiomérica 1



mezcla enantiomérica 1

- 10 **128A:** 3-(4-Clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo: A una suspensión de zinc (5,58 g, 85,0 mmol) en THF (85 ml) se añadió una solución de 2-bromo-2-fluoroacetato de etilo (6,0 ml, 51,2 mmol) y 4-clorobenzaldehído (6,00 g, 42,7 mmol) en THF (15 ml) por goteo con un embudo de goteo durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Después de la filtración, se añadió HCl acuoso 1 N y éter. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto

15 crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-15 % /hexanos para proporcionar 3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (6,50 g, 26,4 mmol, rendimiento del 62 %).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,25 (m, 4H), 5,20 - 5,08 (m, 1H), 5,08 - 4,94 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 2,19 (s, 1H), 1,25 (dt, $J=11,8$, 7,2 Hz, 3H).

- 20 **128B:** 3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropanamida: A una solución de 3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (1,37 g, 5,55 mmol) en MeOH (13,9 ml) a temperatura ambiente se añadió amoníaco 7 M en metanol (4,0 ml, 27,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los disolventes se eliminaron para proporcionar 3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropanamida (1,21 g, 5,56 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido blanco. Este material se utilizó directamente para el siguiente paso.

25 MS ESI/APCI m/z 216,1 [M-H]⁻

- 128C:** 3-amino-1-(4-clorofenil)-2-fluoropropan-1-ol: A una solución de 3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropanamida (158 mg, 0,726 mmol) en THF (1,45 ml) a temperatura ambiente se añadió complejo de borano-dimetilsulfuro, 2 M en THF (1,09 ml, 2,178 mmol).) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El residuo se destiló azeotrópicamente con metanol (5 x) para eliminar el ácido bórico para proporcionar 3-amino-1-(4-clorofenil)-2-fluoropropan-1-ol (149 mg, 0,732 mmol, rendimiento del 101 %) como un aceite incoloro. Este material se utilizó directamente para el siguiente paso.

35 MS ESI/APCI m/z 203,8 [M+H]⁺

- 128D-1:** 3-bromo-6-cloro-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida mezcla enantiomérica 1: Una mezcla de ácido 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzoico (20 mg, 0,079 mmol), 3-amino-1-(4-clorofenil)-2-fluoropropan-1-ol (17,7 mg, 0,0870 mmol), se agitó BOP (41,9 mg, 0,0950 mmol) y diisopropiletilamina (21 µl, 0,118 mmol) en DCM (158 µl) a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (0,50 mm de espesor, elución con acetato de etilo al 30 % en hexanos) para proporcionar dos mezclas separadas de enantiómeros. Se aisló la mezcla enantiomérica 1 de 3-bromo-6-cloro-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida (11 mg, 0,025 mmol, 32 % de rendimiento) material polar de elución más rápida en TLC preparativa de sílice.

45 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 4H), 7,19 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,38 (br s, 1H), 4,84 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,69 - 4,53 (m, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,70 (dddd, $J=17,7$, 14,9, 5,6, 3,2 Hz, 1H).

50 MS ESI/APCI m/z 437,8 [M+H]⁺

- 128D-2:** 3-bromo-6-cloro-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida mezcla enantiomérica 2: 3-bromo-6-cloro-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida mezcla enantiomérica 2 (11 mg, 0,025 mmol, 32 % de rendimiento) se aisló como más material polar de elución más lenta en TLC de sílice preparativa de la separación por TLC preparativa descrita para el intermedio 128D-1.

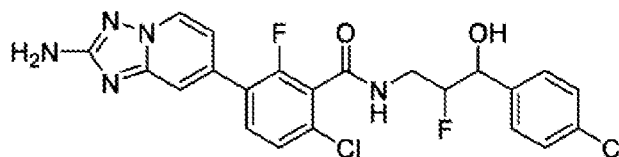
55 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (dd, $J=8,6$, 7,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 7,13 (dd, $J=8,6$, 1,4 Hz, 1H), 6,28 (br s, 1H), 4,88 (dd, $J=18,1$, 5,0 Hz, 1H), 4,81 (dt, $J=7,0$, 4,7 Hz, 1H), 3,96 - 3,50 (m, 2H).

MS ESI/APCI m/z 437,8 [M+H]⁺

128: En un vial de 1 dram equipado con una barra de agitación se combinó la mezcla enantiomérica de 3-bromo-6-cloro-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida 1 (23 mg, 0,052 mmol), *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*] piridina (28,9 mg, 0,063 mmol), fosfato de potasio tribásico (79,0 μ l, 0,157 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (2,0 mg, 2,5 μ mol) en 1,4-dioxano (250 μ l) para proporcionar una suspensión marrón. La mezcla de reacción se desgasificó evacuando y volviendo a llenar con nitrógeno 3 x. El vial se selló y se calentó a 60 °C durante 2 horas. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 196 μ l, 0,79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el encendido. La mezcla de reacción se concentró bajo una suave corriente de nitrógeno, se disolvió en DMF y se filtró a través de una frita de PTFE de 0,45 μ m. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10 % de B, 10-50 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron mediante evaporación centrífuga para producir 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-6-cloro-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida mezcla enantiomérica 1,2 TFA (3,5 mg, 0,0049 mmol, 8 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,61 (br d, *J*=6,7 Hz, 1H), 7,71 (br t, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,43 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (br s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,72 - 4,55 (m, 1H).
MS ESI/APCI *m/z* 491,9 [M+H]⁺

Ejemplo 129: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-6-cloro-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida mezcla enantiomérica 2

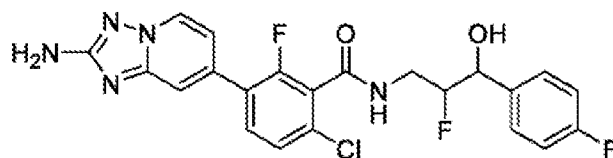


mezcla enantiomérica 2

En un vial de 1 dram equipado con una barra de agitación se combinó la mezcla enantiomérica 2 de 3-bromo-6-cloro-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida (22 mg, 0,050 mmol), *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*] piridina (27,7 mg, 0,060 mmol), fosfato de potasio tribásico (75,0 μ l, 0,150 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (2,0 mg, 2,5 μ mol) en 1,4-dioxano (250 μ l) para proporcionar una suspensión marrón. La mezcla de reacción se desgasificó evacuando y volviendo a llenar con nitrógeno 3 x. El vial se selló y se calentó a 60 °C durante 2 horas. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 188 μ l, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el encendido. La mezcla de reacción se concentró bajo una suave corriente de nitrógeno, se disolvió en DMF y se filtró a través de una frita de PTFE de 0,45 μ m. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 9 % de B, 9-49 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron mediante evaporación centrífuga para producir 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-6-cloro-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida mezcla enantiomérica 2,2 TFA (6,8 mg, 0,0094 mmol, 19 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (br t, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,61 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,71 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,42 (s, 4H), 7,04 (br d, *J*=6,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,86 - 4,76 (m, 1H), 4,75 - 4,57 (m, 1H), 3,61 (br s, 2H).
MS ESI/APCI *m/z* 491,9 [M+H]⁺

Ejemplo 130: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-6-cloro-*N*-(3-(4-fluorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida mezcla enantiomérica 1



mezcla enantiomérica 1

130A: Una mezcla de 2-cloro-2-fluoroacetato de etilo (5,1 ml, 44,3 mmol), 4-fluorobenzaldehído (4,3 ml, 40,3 mmol) y zinc (3,69 g, 56,4 mmol) en DMF (101 ml) se calentó a 80 °C. en baño de aceite durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se añadió HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo 3 x. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (gradiente de elución de acetato de etilo al 0-15 % en hexanos) para proporcionar 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (2,00 g, 8,69 mmol, rendimiento del 22 %).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 5,08 - 4,92 (m, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 2H), 2,87 - 2,65 (m, 1H), 1,61 - 1,57 (m, 1H), 1,29 - 1,19 (m, 3H).

130B: 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida: A una solución de 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (850 mg, 3,69 mmol) en metanol (9,2 ml) a temperatura ambiente se añadió amoniaco, solución 7 M en metanol (2,6 ml, 18,5 mmol). y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (750 mg, 3,73 mmol, rendimiento del 101 %) como un sólido blanco. Se obtuvo una mezcla 1:1 de dos diastereómeros. Este material se utilizó directamente para el siguiente paso.

MS ESI/APCI m/z 200,1 [M-H]⁻

130C: 3-amino-1-(4-fluorofenil)-2-fluoropropan-1-ol: A una solución de 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (160 mg, 0,795 mmol) en THF (1,6 ml) se añadió complejo de borano-dimetilsulfuro, 2 M en THF (1,2 ml, 2,386 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El metanol se eliminó al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con metanol (3 x) para eliminar el ácido bórico para proporcionar 3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (150 mg, 0,801 mmol, rendimiento del 101 %) como un aceite incoloro. Este material se utilizó directamente para el siguiente paso.

MS ESI/APCI m/z 187,9 [M+H]⁺

130D-1: 3-bromo-6-cloro-N-(3-(4-fluorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida mezcla enantiomérica 1: Una solución de ácido 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzoico (190 mg, 0,748 mmol), 3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (140 mg, 0,748 mmol), diisopropiletil amina (196 µl, 1,12 mmol) y (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio) (397 mg, 0,897 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa sobre gel de sílice (0,50 mm de espesor, elución con 30 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar dos mezclas separadas de enantiómeros. Se aisló 3-bromo-6-cloro-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida mezcla enantiomérica 1 (63,0 mg, 0,149 mmol, rendimiento del 20 %) como el material de elución más rápida y menos polar en TLC de sílice preparativa.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (dd, J=8,6, 7,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=8,7, 5,4 Hz, 2H), 7,19 (dd, J=8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J=8,3 Hz, 2H), 6,36 - 6,27 (m, 1H), 4,89 - 4,82 (m, 1H), 4,71 - 4,55 (m, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 3,88 - 3,81 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H).

MS ESI/APCI m/z 419,9 [M-H]⁻

130D-2: 3-(3-(4-fluorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida mezcla enantiomérica 2: 3-bromo-6-cloro-N-(3-(4-fluorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida mezcla enantiomérica 2 (67,0 mg, 0,159 mmol, 21 % de rendimiento) se aisló como más material polar de elución más lenta en TLC de sílice preparativa de la separación por TLC preparativa descrita para el intermedio **130D-1**.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J=6,7 Hz, 2H), 7,19 - 7,02 (m, 3H), 6,28 (br s, 1H), 4,90 (dd, J=17,5, 5,3 Hz, 1H), 4,86 - 4,69 (m, 1H), 3,94 - 3,49 (m, 2H).

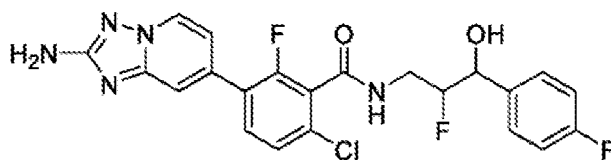
MS ESI/APCI m/z 419,8 [M-H]⁻

130: En un vial de 1 dram equipado con una barra de agitación se combinó la mezcla enantiomérica 1 de 3-bromo-6-cloro-N-(3-(4-fluorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida (23 mg, 0,054 mmol), N,N-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridina (30,1 mg, 0,065 mmol), fosfato de potasio tribásico, Solución acuosa 2M (82,1 µl, 0,163 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (2,2 mg, 2,7 µmol) en 1,4-dioxano (270 µl) para proporcionar una suspensión marrón. La mezcla de

reacción se desgasificó evacuando y volviendo a llenar con nitrógeno 3 x. El vial se selló y se calentó a 60 °C durante 2 horas. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 204 µl, 0,82 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA ON. La mezcla de reacción se concentró bajo una suave corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en DMF y se filtró a través de una frita de PTFE de 0,45 µm. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 9 % B, 9-49 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida mezcla enantiomérica 1 (8,4 mg, 0,018 mmol, 32 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 - 8,99 (m, 1H), 8,61 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,71 (br t, J=8,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 4H), 7,18 (t, J=8,3 Hz, 2H), 7,04 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,87 - 4,71 (m, 1H), 4,71 - 4,51 (m, 1H). MS ESI/APCI m/z 475,9 [M+H]⁺

Ejemplo 131: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida mezcla enantiomérica 2

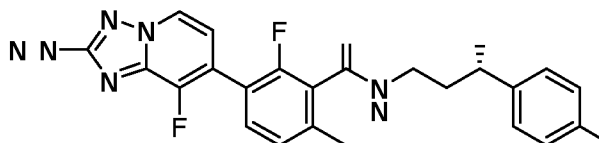


mezcla enantiomérica 2

En un vial de 1 dram equipado con una barra de agitación se combinó la mezcla enantiomérica 2 de 3-bromo-6-cloro-N-(3-(4-fluorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida (23 mg, 0,054 mmol), *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridina (30,1 mg, 0,065 mmol), fosfato de potasio tribásico, Solución acuosa 2M (82,1 µl, 0,163 mmol) y 1,1-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (2,2 mg, 2,7 µmol) en 1,4-dioxano (270 µl) para proporcionar una suspensión marrón. La mezcla de reacción se desgasificó evacuando y volviendo a llenar con nitrógeno 3 x. El vial se selló y se calentó a 60 °C durante 2 horas. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 204 µl, 0,82 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA ON. La mezcla de reacción se concentró bajo una suave corriente de nitrógeno, se disolvió en DMF y se filtró a través de una frita de PTFE de 0,45 µm. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 5 % de B, 5-45 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida mezcla enantiomérica 2, 2 TFA (4,8 mg, 0,0068 mmol, 11 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (br s, 1H), 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,39 (m, 4H), 7,25 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 3H), 7,12 - 7,00 (m, 2H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,74 - 4,57 (m, 1H). MS ESI/APCI m/z 475,9 [M+H]⁺

Ejemplo 132: (S)-3-(2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



132A: (S)-3-bromo-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida: Se cargó un vial de reacción de 8 ml con una barra de agitación y BOP (197 mg, 0,446 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de DMF (3,43 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (239 µl, 1,37 mmol), ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (80,0 mg, 0,343 mmol) mmol) y (S)-3-amino-1-(4-clorofenil) propan-1-ol, HCl (91,0 mg, 0,412 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La mezcla de reacción se diluyó con LiCl acuoso (30 ml, 10 % p/p) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con H₂O (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secó con MgSO₄ anhidro y se filtró a través de celite. La mezcla cruda se concentró al vacío. Se

prehumedeció un cartucho de gel de sílice de 12 g con Et₃N al 4 % en hexano (50 ml). El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de EtOAc en Hex 0 % a 50 %, luego 50 % de retención, 12 g de sílice pretratada), proporcionando (S)-3-bromo-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (120 mg, 0,299 mmol, 87 % de rendimiento).

5 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (dd, J=8,0, 7,3 Hz, 1H), 7,32 (m, 4H), 6,92 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,32 (br s, 1H), 4,84 (dt, J=9,3, 3,5 Hz, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,43 (dq, J=14,1, 5,2 Hz, 1H), 3,10 (d, J=3,5 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,03 - 1,87 (m, 2H).
MS ESI m/z 382,00 y 384,00 (M-OH)⁺

10 **132B:** 8-fluoro-7-iodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina: Se cargó un vial de reacción de 20 ml con una barra de agitación y 3-fluoro-4-yodopiridin-2-amina (1,00 g, 4,20 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de 1,4-dioxano (10,5 ml), DCM (10,5 ml) e isotiocianato de etoxicarbonilo (0,74 ml, 6,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La mezcla se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente EtOAc en Hex, 0 % a 100 %; 12 g de sílice), proporcionando un intermedio de tiourea (1,50 g, 4,06 mmol).

15 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con una barra de agitación, el intermedio de tiourea (1,50 g, 4,06 mmol) y clorhidrato de hidroxiamina (1,41 g, 20,3 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de etanol (27 ml) y DIPEA (2,1 ml, 12,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con 10 ml de DMSO, se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de HPLC de fase inversa (Disolvente A: Acetonitrilo al 10 %, H₂O al 90 %, NH₄OAc al 0,1 %; Disolvente B: Acetonitrilo al 90 %, H₂O al 10 %, NH₄OAc al 0,1 %; gradiente 0 % a 50 % B, luego mantenga 100 % B) para producir 8-fluoro-7-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,500 g, 1,80 mmol, 44 % de rendimiento).

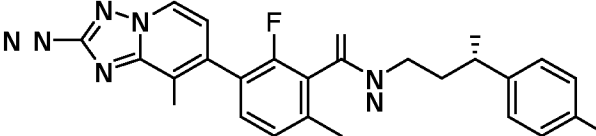
20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=6,9, 5,5 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H).
MS ESI m/z 278,85 (M+H)⁺

30 **132C:** Ácido (2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico: Se cargó un vial de reacción de 20 ml con una barra de agitación, 8-fluoro-7-yodo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,100 g, 0,360 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (0,030 g, 0,036 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,240 g, 0,936 mmol) y acetato de potasio (0,212 g, 2,16 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de 1,4-dioxano (3,6 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 d. La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (para dar un volumen total de 7,2 ml) y se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

35 **132:** Se cargó un vial de reacción de 8 ml con una barra de agitación, (S)-3-bromo-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (26,4 mg, 0,0660 mmol), PdCl₂(dtbpf) (3,91 mg, 6,00 μmol) y ácido (2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico (1/6 alícuota de la mezcla cruda, 1,2 ml, 0,060 mmol asumido) en 1,4-dioxano, seguido de la adición de fosfato de potasio (150 μl, 2 M en H₂O, 0,300 mmol). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando N₂ a través de la solución durante 5 min, luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con 2 ml de DMSO y se filtró. El filtrado crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 12 % B, 12-52 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-3-(2-amino-8-fluoro[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (7,0 mg, 0,015 mmol, 25 % de rendimiento).

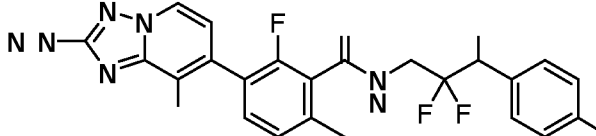
40 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,48 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 7,25 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,88 (t, J=6,7 Hz, 1H), 6,36 - 6,18 (m, 2H), 5,39 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,72 - 4,58 (m, 1H), 3,40 - 3,31 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,81 (q, J=6,9 Hz, 2H).
MS ESI m/z 471,93 (M+H)⁺

55

Tabla 9: Los compuestos de la Tabla 9 se prepararon de manera similar al ejemplo 132.


Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
133	3-{2-amino-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida	OMe	484,0	8,60 (br t, J=5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 5H), 7,18 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J=6,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,66 (br s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,81 (q, J=6,8 Hz, 2H)
134	3-{2-amino-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida	Me	468,0	8,63 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 8,44 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,28 (m, 5H), 7,21 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,65 (br s, 1H), 3,44 - 3,22 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,80 (q, J=6,7 Hz, 2H)

Tabla 10: Los compuestos de la Tabla 10 se prepararon de manera similar al ejemplo 132, Se sustituyó 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil) propan-1-ol por (S)-3-amino-1-(4-clorofenil) propan-1-ol, HCl en el primer paso de la secuencia (formación del intermedio **132A**). Además, los ejemplos **135** y **136** se separaron de un racemato mediante cromatografía SFC quiral (Waters 100 Prep SFC, columna: JO quiral 30 x 250 mm. 5 micrones; Fase móvil: 80 % CO₂/ 20 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm). También, los ejemplos **137** y **138** se separaron de un racemato mediante cromatografía SFC quiral (Waters 100 Prep SFC, columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras, Fase móvil: 65 % CO₂/ 35 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm).



Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
135	3-{2-amino-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	R = OMe primer enantiómero eluyente	504,1	8,93 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,47 (br dd, J=7,9, 6,1 Hz, 2H), 7,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 3H), 6,71 (d, J=6,7 Hz, 1H), 6,38 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,00 - 4,82 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,95 - 3,73 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)
136	3-{2-amino-8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	R = OMe segundo enantiómero eluyente	504,1	8,99 - 8,87 (m, 1H), 8,35 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,47 (br t, J=6,7 Hz, 2H), 7,35 (br t, J=7,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,10 (m, 3H), 6,72 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,40 (br d, J=4,9 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,99 - 4,82 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,95 - 3,72 (m, 2H), 2,30 (s, 3H)

(continuación)

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
137	3-{2-amino-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1	R = F primer enantiómero eluyente	492,0	9,15 (br s, 1H), 8,71 (br dd, J=6,9, 2,9 Hz, 1H), 7,66 (br d, J=4,9 Hz, 3H), 7,51 - 7,28 (m, 3H), 7,14 - 6,97 (m, 1H), 6,58 (br dd, J=5,0, 2,3 Hz, 1H), 6,46 (br s, 2H), 5,21 - 4,97 (m, 1H), 4,19 - 3,89 (m, 2H)
138	3-{2-amino-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[(3S)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2	R = F segundo enantiómero eluyente	492,0	9,15 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 3H), 7,50 - 7,33 (m, 3H), 7,06 (t, J=6,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J=4,9 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,20 - 4,95 (m, 1H), 4,15 - 3,88 (m, 2H)

Ejemplo 139: 3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[(3S)-3-(4-cianofenil)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida



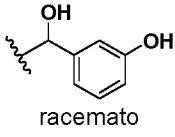
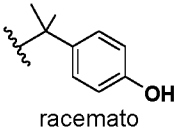
5

Se cargó un vial de reacción de 8 ml con una barra de agitación, (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (22,7 mg, 0,050 mmol), ferrocianuro de potasio trihidrato (10,6 mg, 0,0250 mmol), precatalizador XPhos de segunda generación (3,93 mg, 5,00 μmol) y XPhos (2,38 mg, 5,00 μmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces, seguido de la adición de 1,4-dioxano desgasificado (0,3 ml) y una solución acuosa de acetato de potasio desgasificada (0,30 ml, 0,1 M en H₂O, 0,030 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) e iPrOH (5 ml), se lavó con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó con MgSO₄ anhidro y se filtró a través de celite. La mezcla bruta se concentró al vacío, se redisolvió en 2 ml de DMF y se filtró. El filtrado crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 6 % B, 6-46 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-cianofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (11,8 mg, 0,0265 mmol, 51 % de rendimiento).

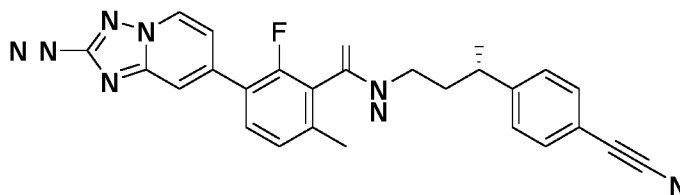
¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (br t, J=5,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,06 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,83 - 5,71 (m, 1H), 4,78 - 4,67 (m, 1H), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,91 - 1,74 (m, 2H).
MS ESI m/z 445,3 (M+H)⁺

25

Tabla 11: Los compuestos de la Tabla 11 se prepararon de manera similar al ejemplo 139 a partir de los correspondientes cloruros de arilo.

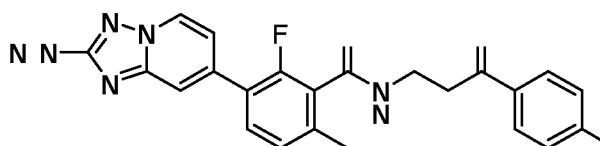
Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ
140	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[3-(3-cianofenil)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida		445,1	8,70 - 8,54 (m, 2H), 7,77 (br s, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,48 (br s, 1H), 7,22 (br dd, J=7,7, 4,0 Hz, 1H), 7,04 (br d, J=5,1 Hz, 1H), 6,07 (br s, 2H), 5,68 - 5,58 (m, 1H), 4,72 (br d, J=4,8 Hz, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 2,30 (br d, J=4,0 Hz, 3H), 1,89 - 1,79 (m, 2H)
141	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[3-(4-cianofenil)-3-hidroxibutil]-2-fluoro-6-metilbenzamida		459,1	8,58 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,48 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,54 (br t, J=8,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,02 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,48 (s, 3H)

Ejemplo 142: 3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[(3S)-3-(4-etinilfenil)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida



Se cargó un vial de 8 ml con una barra de agitación, (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (22 mg, 0,048 mmol), carbonato de cesio (39,5 mg, 0,121 mmol), XPhos (6,93 mg, 0,0150 mmol) y Xphos catalizador de Pd de segunda generación (7,63 mg, 9,69 μmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de acetonitrilo (969 μl) y trimetilsililacetileno (68,0 μL, 0,485 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y luego a 90 °C durante 3 horas. LCMS mostró un producto de alquino disililado como el componente principal. La mezcla se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (elución con MeOH al 5 % en EtOAc). El producto no era estable sobre sílice y se descompuso en dos componentes. El material crudo se recuperó y purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 9 % B, 9-49 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-etinilfenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (0,70 mg, 0,0016 mmol, 3,3 % de rendimiento). MS ESI m/z 444,0 (M+H)⁺

Ejemplo 143: 3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[3-(4-clorofenil)-3-oxopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida

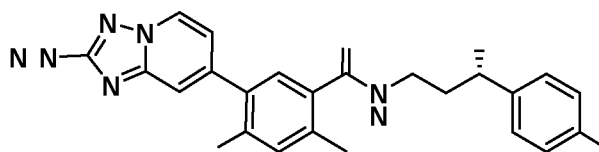


Se cargó un vial de reacción de 8 ml con una barra de agitación y complejo de piridina de trióxido de azufre (75,0 mg, 0,474 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de DMSO (1,4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se cargó un vial de reacción separado de 8 ml con una

5 barra de agitación, (S)-3-(2-amino-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (43 mg, 0,095 mmol), trietilamina (0,13 ml, 0,947 mmol) y DMSO (0,6 ml), seguido de la adición de la solución preparada de SO₃-piridina en DMSO lentamente con una jeringa. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se detuvo mediante la adición de iPrOH. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con MgSO₄ anhidro y se filtró a través de celite. El crudo se concentró al vacío y se purificó mediante TLC preparativa (MeOH al 5 % en DCM) para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-oxopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (13,7 mg, 0,0300 mmol, 32 % de rendimiento).

10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,62 - 4,56 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).
MS ESI m/z 452,0 (M+H)⁺

15 **Ejemplo 144:** (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilbenzamida



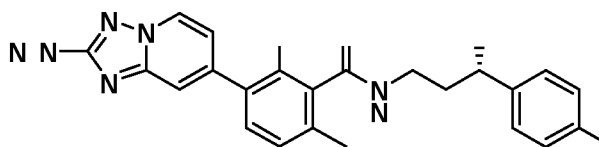
20 **144A:** 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-cloro-2-metilbenzoato de metilo: Una mezcla de 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (256 mg, 1,20 mmol), 4,4,4', 4', 5,5,5', 5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (366 mg, 1,44 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (49,0 mg, 0,0600 mmol) y acetato de potasio (294 mg, 3,00 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 110-115 °C durante 2 horas. A la mezcla se añadió 4-cloro-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo (298 mg, 0,960 mmol) seguido de aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (49,0 mg, 0,0600 mmol) y fosfato tripotásico 2,0 M/agua (1,50 ml, 3,00 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió agua y el sólido se recolectó para proporcionar 5-(2-amino-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-7-il)-4-cloro-2-metilbenzoato de metilo (300 mg, 0,947 mmol, rendimiento del 79 %).
MS ESI m/z 317,2 (M+H)⁺

30 **144B:** 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-cloro-2-metilbenzoatoa]piridin-7-il)-4-cloro-2-metilbenzoato de litio: A una solución de 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-4-cloro-2-metilbenzoato de metilo (300 mg, 0,947 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de hidróxido hidrato de litio (50 mg, 1,2 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó a TA ON. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar una sal de litio cruda de ácido 5-(2-amino-[1,2,4] triazol[1,5-a] piridin-7-il)-4-cloro-2-metilbenzoico (242 mg, 0,947 mmol, rendimiento del 100 %). El material se utilizó tal cual en el siguiente paso.
MS ESI m/z 303,2 (M+H)⁺

40 **144:** A una mezcla de 5-(2-amino-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-7-il)-4-cloro-2-metilbenzoato de litio crudo (30,3 mg, 0,100 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió BOP (53,1 mg, 0,120 mmol) seguido de DIPEA (0,035 ml, 0,200 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió hidrocloreuro de (S)-3-amino-1-(4-clorofenil) propan-1-ol (26,7 mg, 0,120 mmol). La mezcla se agitó a TA ON. Se añadió DMF/MeOH y los sólidos se separaron por filtración y se desecharon. El filtrado crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 30 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 14 % de B, 14-54 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 45 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-cloro -N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilbenzamida (18,8 mg, 0,040 mmol, 40 % de rendimiento).

50 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,39 (br t, J=5,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 4H), 7,02 (dd, J=6,7, 1,5 Hz, 1H), 4,64 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,83 (q, J=6,7 Hz, 2H).
MS ESI m/z 470,2 (M+H)⁺

55 **Ejemplo 145:** (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-metilbenzamida



145A: Ácido 3-bromo-6-cloro-2-metilbenzoico y ácido 3-bromo-2-cloro-6-metilbenzoico: Se disolvió ácido 2-cloro-6-metilbenzoico (0,341 g, 2,0 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (2 ml). La mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo/salmuera y se añadió lentamente 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (0,286 g, 1,00 mmol). Después de que la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se añadió hielo a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró para proporcionar una mezcla cruda de ácido 3-bromo-2-cloro-6-metilbenzoico y ácido 3-bromo-6-cloro-2-metilbenzoico. El material se utilizó tal cual para el siguiente paso.

145B: 3-bromo-2-cloro-6-metilbenzoato de metilo y 3-bromo-6-cloro-2-metilbenzoato de metilo: A una solución de la mezcla cruda de ácido 3-bromo-6-cloro-2-metilbenzoico y ácido 3-bromo-2-cloro-6-metilbenzoico (499 mg, 2,00 mmol) en DMF (6 ml) se añadió carbonato de potasio (553 mg, 4,00 mmol) seguido de Mel (0,38 ml, 6,00 mmol). La mezcla se agitó a TA ON. Se añadió EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (24 g de sílice, gradiente de hexanos-EtOAc al 10 %) para proporcionar una proporción inseparable de 4:1 de mezcla de 3-bromo-6-cloro-2-metilbenzoato de metilo (360 mg, 1,37 mmol, 68 % de rendimiento) y 3-bromo-2-cloro-6-metilbenzoato de metilo (90 mg, 0,342 mmol, 17 % de rendimiento), de acuerdo con el análisis ¹H RMN.

3-Bromo-6-cloro-2-metilbenzoato de metilo: ¹H RMN (499 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

3-Bromo-2-cloro-6-metilbenzoato de metilo: ¹H RMN (499 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

MS ESI m/z 265,1 (M+H)⁺

145C: 2-Cloro-6-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo y 6-cloro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo: A una solución de 3-bromo-2-cloro-6-metilbenzoato de metilo (360 mg, 1,37 mmol) y 3-bromo-6-cloro-2-metilbenzoato de metilo (90 mg, 0,342 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (520 mg, 2,05 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (112 mg, 0,137 mmol) y acetato de potasio (402 mg, 4,10 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y luego se agitó a 110-115 °C durante 3 horas hasta que LCMS indicó que el material de partida se había consumido y se formaron los productos de boronato deseados. La mezcla de reacción se usó tal cual para el siguiente paso.

MS ESI m/z 311,3 (M+H)⁺

145D: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-6-metilbenzoatoa]piridin-7-il)-2-cloro-6-metilbenzoato de metilo y 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-metilbenzoato de metilo: A la mezcla de reacción de 2-cloro-6-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzoato de metilo (424 mg, 1,366 mmol) y 6-cloro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzoato de metilo (106 mg, 0,342 mmol) se añadió 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (364 mg, 1,71 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (44,6 mg, 0,055 mmol) y K₃PO₄ acuoso 2 M (2,1 ml, 4,10 mmol). Después de lavar con nitrógeno durante 5 min, la mezcla se agitó a 115 °C durante 1 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (24 g de sílice, gradiente DCM-MeOH al 10 % en DCM) para dar una mezcla inseparable de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-metilbenzoato de metilo (350 mg, 1,11 mmol, rendimiento del 81 %) y 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-cloro-6-metilbenzoato de metilo (80 mg, 0,253 mmol, rendimiento del 18 %).

MS ESI m/z 317,2 (M+H)⁺

145E: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-6-metilbenzoato y 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-metilbenzoato de litio: A la mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-7-il)-6-cloro-2-metilbenzoato de metilo (350 mg, 1,11 mmol) y 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-6-metilbenzoato de metilo (88 mg, 0,276 mmol) en THF (4 ml) se añadió una solución de LiOH (66,2 mg, 2,76 mmol) en agua (1 ml). La reacción se agitó a TA ON, a 60 °C durante 3 d, luego a 85 °C durante 1 d. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar la mezcla cruda de los dos carboxilatos de litio. El residuo crudo se usó tal cual para el siguiente paso.

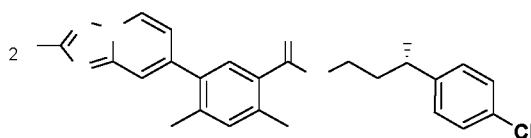
MS ESI m/z 303,2 (M+H)⁺

145: A una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-metilbenzoato de litio (30,3 mg, 0,1 mmol) y 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-6-metilbenzoato de litio (7,57 mg, 0,025 mmol) en DMF (1 ml) se añadió BOP (88 mg, 0,200 mmol) seguido por DIPEA (0,070 ml, 0,400 mmol). Después de agitar a temperatura

ambiente durante 10 min, se añadió hidrocloreto de (S)-3-amino-1-(4-clorofenil) propan-1-ol (44,4 mg, 0,200 mmol). La reacción se agitó a TA ON. La mezcla de reacción se disolvió en DMF y se filtró. El filtrado que contenía el producto crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 18 % de B, 18-48 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10 % de B, 10-50 % de B durante 25 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar la (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-metilbenzamida deseada (2,3 mg, 4,9 µmol, 5 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,59 (t, J=5,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 7H), 6,94 (dd, J=6,9, 1,7 Hz, 1H), 4,68 (t, J=6,4 Hz, 1H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 3,39 - 3,25 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,83 (q, J=6,6 Hz, 2H).
MS ESI m/z 470,0 (M+H)⁺

Ejemplo 146: (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2,4-dimetilbenzamida



146A: Ácido (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico: En un recipiente de vidrio sellable a presión media, a una mezcla de 7-bromo-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (250 mg, 1,17 mmol), bis(pinacolato)diboron (447 mg, 1,76 mmol) y acetato de potasio (346 mg, 3,52 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (48 mg, 0,059 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 45 min y la mezcla cruda se usó directamente en el siguiente paso sin purificación, asumiendo un rendimiento del 100 %.
MS ESI m/z 178,9 (M+H)⁺

146B: 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-dimetilbenzoatoa[piridin-7-il]-2,4-dimetilbenzoato de metilo: En un recipiente de vidrio sellable a presión media, a la mezcla cruda descrita en **146A** se añadió 5-yodo-2,4-dimetilbenzoato de metilo (250 mg, 0,862 mmol) y paladio dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno (28 mg, 0,043 mmol). La mezcla se desgasificó y se trató con K₃PO₄ acuoso 2 M (1,3 ml, 2,59 mmol). El recipiente se selló y se calentó a 100 °C durante 15 min. La reacción cruda se concentró en celite y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (elución con acetato de etilo en hexanos) para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (222 mg, 0,712 mmol, rendimiento del 95 %).
MS ESI m/z 297,1 (M+H)⁺

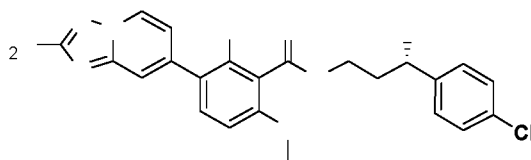
146C: 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-dimetilbenzoatoa[piridin-7-il]-2,4-dimetilbenzoato de litio: A una solución de 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (222 mg, 0,749 mmol) en THF (8 ml) y se añadió unas gotas de metanol a una solución de hidróxido monohidrato de litio (39,3 mg, 0,936 mmol) en agua (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-dimetilbenzoato de litio crudo (217 mg, 0,692 mmol, 92 % de rendimiento) que se usó tal cual sin purificación adicional en el siguiente paso.

146: A una mezcla de 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-7-il)-2,4-dimetilbenzoato de litio crudo (13 mg, 0,046 mmol), (S)-3-amino-1-(4-clorofenil) propan-1-ol (7,8 mg, 0,042 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (0,040 ml, 0,23 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió BOP (31 mg, 0,069 mmol) y la reacción se agitó a 44 °C durante 72 horas. La mezcla se diluyó con metanol (2 ml), se filtró y se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 17 % de B, 17-57 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2,4-dimetilbenzamida (11,1 mg, 0,0250 mmol, 54 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,37 (s, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, J = 19,6 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,41 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,71 - 4,57 (m, 1H), 3,53

- 3,45 (m, 1H), 3,35 - 3,23 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,88 - 1,77 (m, 2H).
MS ESI m/z 450,28 (M+H)⁺

5 **Ejemplo 147:** (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida

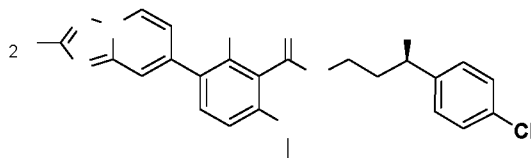


10 **147A:** Ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metoxibenzoico: En un recipiente de vidrio de presión media sellable, una mezcla de ácido (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico (180 mg, 1,01 mmol) y ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoico (233 mg, 0,936 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con paladio dicloruro de 1,1'-bis (di-terc-butilfosfino)ferroceno (31 mg, 0,047 mmol). La mezcla se desgasificó y se trató con K₃PO₄ acuoso 2 M (1,40 ml, 2,81 mmol). A continuación, se selló el recipiente y se calentó a 100 °C durante 18 horas. Se añadió ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoico adicional (250 mg, 1,00 mmol), K₃PO₄ acuoso 2 M (2,0 ml, 4,0 mmol) y paladio dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno (50 mg, 0,080 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 15 100 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con tampón fosfato acuoso (2 ml), se extrajo con acetato de etilo y la capa acuosa se acidificó con HCl 6 N, lo que provocó la precipitación de un sólido. El sólido resultante se recolectó por filtración para producir ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metoxibenzoico (202 mg, 0,601 mmol, rendimiento del 64 %).
20 MS ESI m/z 302,99 (M+H)⁺

25 **147:** A una mezcla de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metoxibenzoico (22 mg, 0,073 mmol), (S)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol (7,8 mg, 0,042 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,064 ml, 0,36 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió BOP (48,3 mg, 0,109 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 44 °C durante 18 horas. La reacción se diluyó con metanol (2 ml), se filtró y se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 11 % de B, 11-51 % de B durante 24 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 30 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida (14,9 mg, 0,032 mmol, 43 % de rendimiento).

35 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,53 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,66 (br t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 4H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 4,66 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,33 - 3,16 (m, 2H), 1,79 (q, J = 6,7 Hz, 2H).
MS ESI m/z 469,98 (M+H)⁺

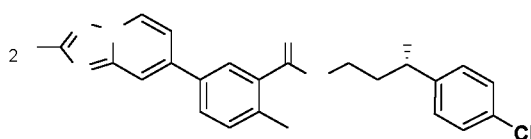
40 **Ejemplo 148:** (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida



45 El compuesto del título se preparó de manera similar al **147**, sustituyendo (S)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol con (R)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol en el último paso para proporcionar (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metoxibenzamida (15,1 mg, 0,031 mmol, 43 % de rendimiento).

50 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 - 8,52 (m, 2H), 7,65 (t, J=9,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 4H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 4,66 (br d, J=3,3 Hz, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,38 - 3,21 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 2H).
MS ESI m/z 469,98 (M+H)⁺

Ejemplo 149: (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilbenzamida



149A: 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo: A una mezcla de 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (2,00 g, 8,73 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,66 g, 10,5 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,356 g, 0,437 mmol) y acetato de potasio (2,57 g, 26,2 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno gaseoso durante varios minutos, luego se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla se usó tal cual en el siguiente paso y se asumió un rendimiento del 100 %.

MS ESI m/z 277,1 (M+H)⁺

149B: 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-metilbenzoatoa]piridin-7-il)-2-metilbenzoato de metilo: A la mezcla cruda que contenía 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzoato de metilo (2,41 g, 8,69 mmol) se añadió 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,85 g, 8,69 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,284 g, 0,348 mmol) y K₃PO₄ acuoso 2 M (10,9 ml, 21,8 mmol). La reacción se desgasificó y se calentó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El producto deseado se cristalizó en una mezcla de hexanos y acetato de etilo para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-metilbenzoato de metilo (2,30 g, 8,15 mmol, rendimiento del 94 %).

MS ESI m/z 283,1 (M+H)⁺

149C: 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-metilbenzoato de litio: A una solución de 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-metilbenzoato de metilo (261 mg, 0,925 mmol) en THF (5 ml) y se añadió unas gotas de metanol a una solución de hidróxido monohidrato de litio (48,5 mg, 1,16 mmol) en agua (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-metilbenzoato de litio crudo (245 mg) el cual se utilizó como- está en el siguiente paso.

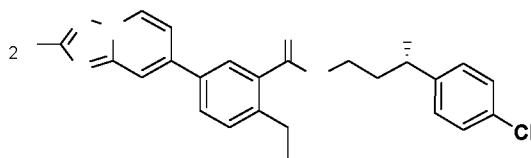
MS ESI m/z 269,11 (M+H)⁺

149: A una mezcla de 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-metilbenzoato de litio (20 mg, 0,075 mmol), (S)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol, HCl (21 mg, 0,093 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,078 ml, 0,45 mmol) en DMF (1 ml) se agregó BOP (49,5 mg, 0,112 mmol) y la reacción se agitó a 44 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con metanol (2 ml), se filtró y se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15 % B, 15-55 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilbenzamida (9,8 mg, 0,022 mmol, 30 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,39 (t, J=5,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J=9,5 Hz, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 5H), 7,24 (dd, J=7,0, 1,8 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,43 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,71 - 4,65 (m, 1H), 3,46 - 3,29 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,86 (q, J=6,8 Hz, 2H).

MS ESI m/z 436,08 (M+H)⁺

Ejemplo 150: (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-etilbenzamida



150A: 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-etilbenzoatoa]piridin-7-il)-2-etilbenzoato de metilo: En un recipiente de vidrio de presión media sellable, a una mezcla de ácido (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico (142 mg, 0,800 mmol) y 5-bromo-2-etilbenzoato de metilo (180 mg, 0,740 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió paladio dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (24 mg, 0,037 mmol) y el se desgasificó la mezcla resultante. La mezcla se trató con K₃PO₄ acuoso 2 M (1,1 ml, 2,2 mmol) y el recipiente se selló y se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla cruda se adsorbió en carga seca sobre celite y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (eluyente metanol en diclorometano) para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-etilbenzoato de metilo (205 mg, 0,692 mmol, 93 % de rendimiento).

MS ESI m/z 297,0 (M+H)⁺

150B: 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-etilbenzoato de litio: A una solución de 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-etilbenzoato de metilo (205 mg, 0,692 mmol) en THF (5 ml) y se añadió unas gotas de metanol a una solución de hidróxido monohidrato de litio (36,3 mg, 0,865 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-etilbenzoato de litio crudo (189 mg) que se utilizó como- está en el siguiente paso.

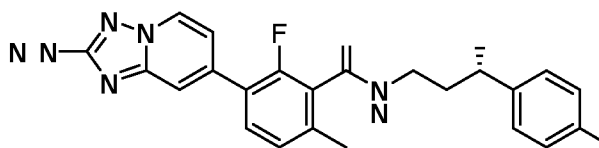
MS ESI m/z 283,09 (M+H)⁺

150: A una mezcla de 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-etilbenzoato de litio crudo (17 mg, 0,060 mmol), (S)-3-amino-1-(4-clorofenil) propan-1-ol (7,8 mg, 0,042 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (0,053 ml, 0,30 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió BOP (40 mg, 0,090 mmol) y la mezcla se agitó a 44 °C durante 3 d. La mezcla se diluyó con metanol (2 ml) y se filtró, y el filtrado crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 16 % de B, 16-56 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-etilbenzamida (12,7 mg, 0,028 mmol, 46 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,40 (t, J=5,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,68 (d, J=4,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 5H), 7,24 (dd, J=7,0, 1,8 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,41 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,76 - 4,59 (m, 1H), 2,77 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,86 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,18 (t, J=7,5 Hz, 3H).

MS ESI m/z 450,09 (M+H)⁺

Ejemplo 151: (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



151A: 3-Bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo: A una solución de ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (307 mg, 1,32 mmol) en DMF (6 ml) se añadió carbonato de potasio (455 mg, 3,29 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió yodometano (0,12 ml, 1,98 mmol) y la mezcla resultante se agitó una vez. La mezcla se particionó entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de EtOAc se lavó con LiCl acuoso al 10 % (2x) seguido de salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (277 mg, 1,11 mmol, rendimiento del 84 %) como un aceite amarillo que se convirtió en un sólido con el tiempo a alto vacío.

151B: Ácido N,N-bis-Boc-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico: Una mezcla de bis-Boc-7-bromo-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-2-amina (500 mg, 1,210 mmol), bis(pinacolato)diboron (384 mg, 1,51 mmol), acetato de potasio (356 mg, 3,63 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (49 mg, 0,060 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se calentó a 100 °C durante 45 min. La mezcla de reacción cruda se usó directamente en el siguiente paso: se asumió un rendimiento del 100 %.

MS ESI m/z 379,2 (M+H)⁺

151C: 3-(N,N-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo: A la mezcla de reacción cruda descrita en 151B que contiene ácido N, N-bis-Boc-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico se añadió 3- dicloruro de bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (275 mg, 1,11 mmol) y dicloruro paladio de 1,1'-bis (di-terc-butilfosfino)ferroceno (36 mg, 0,056 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 min. Se añadió rápidamente K₃PO₄ acuoso 2 M (1,7 ml, 3,34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C con agitación durante 15 min. La mezcla de reacción cruda se concentró en celite y se purificó en carga seca mediante cromatografía en columna de sílice ultrarrápida (gradiente de elución de EtOAc al 0-100 % en Hex) para producir 3-(N, N-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (475 mg, 0,949 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido beige cristalino.

MS ESI m/z 501,3 (M+H)⁺

151D: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo: Una solución de 3-(N,N-bis-Boc-2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoat de metilo (475 mg, 0,949 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a TA en ON. La mezcla de reacción se concentró para producir 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (285 mg, 0,902 mmol, rendimiento del 95 %) como un sólido de color canela.

MS ESI m/z 301,1 (M+H)⁺

151E: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de litio: A una solución de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (175 mg, 0,583 mmol) en THF (8 ml) y se añadió unas gotas de metanol a una solución de hidróxido monohidrato de litio (30,6 mg, 0,728 mmol) en agua (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C ON y luego se concentró para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de litio (163 mg, 0,512 mmol, rendimiento del 88 %) como un sólido que se utilizó tal cual en el siguiente paso.

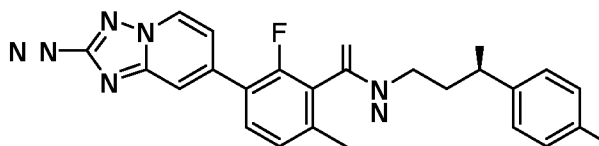
MS ESI m/z 287,2 (M+H)⁺

151: Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de litio crudo (15 mg, 0,052 mmol) y BOP (35 mg, 0,079 mmol), (S)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol (7,8 mg, 0,042 mmol) y Base de Hünig (0,046 ml, 0,26 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a 42 °C durante 3 horas. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10 % de B, 10-50 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 4 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (14,1 mg, 0,031 mmol, 59,3 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (br t, J=4,5 Hz, 1H), 8,59 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,57 (br t, J=8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 4H), 7,22 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 4,66 (br t, J=6,2 Hz, 1H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,81 (q, J=7,0 Hz, 2H).

MS ESI m/z 454,0 (M+H)⁺

Ejemplo 152: (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



152A: Ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico: Una mezcla de LDA 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno (34,9 ml, 69,8 mmol) y THF (127 ml) se enfrió a -78 °C. A la mezcla enfriada se añadió 4-bromo-3-fluorotolueno (8,03 ml, 63,5 mmol) por goteo con agitación. Cuando se completó la adición, se dejó agitar la mezcla a -78 °C durante 20 min. A continuación, se añadió dióxido de carbono sólido pulverizado (5,59 g, 127 mmol) en una porción. La mezcla amarilla rápidamente se volvió de color rojo y se desvaneció a un color amarillo claro nuevamente con la misma rapidez. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 20 min. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua adicional y se extrajo con EtOAc (2x). La capa acuosa básica se llevó a pH 1 mediante la adición de HCl acuoso 1 N. La suspensión resultante se filtró y el sólido se secó al vacío para proporcionar ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (3,44 g, 14,8 mmol, 23 % de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).

152B: Ácido (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico: Una mezcla agitada de acetato de potasio (691 mg, 7,04 mmol), 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (500 mg, 2,35 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (96,0 mg, 0,117 mmol) y bis(pinacolato)diboro (894 mg, 3,52 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se usó directamente en el siguiente paso tal cual. Se asumió un rendimiento del 100 %.

MS ESI m/z 179,0 (M+H)⁺

152C: Ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico: A la mezcla cruda agitada descrita en **152B** que contenía ácido (2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)borónico se añadió ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (750 mg, 3,22 mmol) y paladio dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno (120 mg, 0,183 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 min. Se añadió rápidamente K₃PO₄ acuoso 2 M (5,22 ml, 10,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con NaOH acuoso 1 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (1x). La capa acuosa se acidificó con HCl 6 N, después de lo cual el producto se precipitó de la solución. El sólido se aisló por filtración y se secó para producir ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (515 mg, 1,62 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido de color canela.

MS ESI m/z 287,1 (M+H)⁺

152: Una mezcla de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (20 mg, 0,070 mmol),

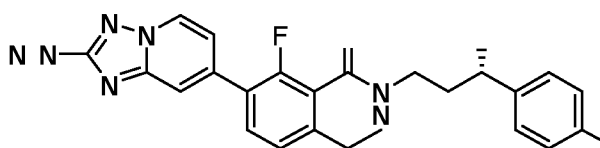
BOP (46,3 mg, 0,105 mmol), (*R*)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol, HCl (19,4 mg, 0,087 mmol) y base de Hünig (0,073 ml, 0,42 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 44 °C durante 3 d. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15 % de B, 15-55 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (*R*)-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (10,6 mg, 0,023 mmol, 33 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,63 (br d, *J*=6,7 Hz, 2H), 7,58 (br t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 4H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 1H), 7,10 - 6,96 (m, 1H), 4,66 (br t, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,39 - 3,25 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (q, *J*=7,1 Hz, 2H).
MS ESI *m/z* 454,3 (M+H)⁺

Tabla 12: Los compuestos de la Tabla 12 se prepararon de forma similar al ejemplo 152, en donde se utilizó ácido 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzoico en lugar de ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico en la tercera etapa.

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
153	(<i>S</i>)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida		474,2	8,81 (br t, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,73 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 4H), 7,05 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,43 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1H), 4,76 - 4,60 (m, 1H), 3,41 (br s, 1H), 3,32 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H)
154	(<i>R</i>)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida		474,2	8,81 (br t, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,75 (t, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 7,18 - 6,99 (m, 1H), 4,69 (t, <i>J</i> =6,4 Hz, 1H), 3,44 - 3,23 (m, 1H), 1,83 (q, <i>J</i> =6,8 Hz, 2H)

Ejemplo 155: (*S*)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida



155A: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo: Una mezcla agitada de acetato de potasio (380 mg, 3,87 mmol), 7-bromo-[1,2,4] triazolo [1,5-*a*] piridin-2-amina (275 mg, 1,29 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (53 mg, 0,065 mmol) y bis(pinacolato)diboro (492 mg, 1,94 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (300 mg, 1,12 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (II) (37 mg, 0,056 mmol). Para desgasificar la reacción, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min. Se añadió rápidamente fosfato de potasio acuoso 2 M, tribásico (1,68 ml, 3,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el encendido. La mezcla de reacción cruda se concentró sobre celite y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g de sílice, gradiente de elución de acetato de etilo al 0-100 % en Hex seguido de metanol al 0-10 % en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y concentraron a presión reducida para producir 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-*a*]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (335 mg, 0,992 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido beige.
MS ESI *m/z* 321,2 (M+H)⁺

155B: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-vinilbenzoato de metilo: Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (350 mg, 1,09 mmol), dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-

bifenil]-2-il)fosfina (49,3 mg, 0,120 mmol), acetato de paladio(II) (12,3 mg, 0,055 mmol) y 6-metil-2-vinil -1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (399 mg, 2,18 mmol) en 1,4-dioxano (6,5 ml) se purgó con nitrógeno durante 1 min. Se añadió fosfato tribásico de potasio acuoso 2 M (3,00 ml, 6,00 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción amarilla se volvió naranja en 40 min a 100 °C. La mezcla de reacción cruda se

concentró sobre celite y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g de sílice, gradiente de elución de acetato de etilo al 0-100 % en Hex seguido de metanol al 0-10 % en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y concentraron a presión reducida para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-6-vinilbenzoato de metilo (217 mg, 0,695 mmol, rendimiento del 64 %).

MS ESI m/z 313,2 (M+H)⁺

155C: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato de metilo: A una solución de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-vinilbenzoato de metilo (217 mg, 0,695 mmol) en etanol (6,5 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (73,9 mg, 0,069 mmol). La mezcla resultante se desgasificó colocando el recipiente al vacío durante 5 min y luego volviendo a llenar con gas hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato de metilo sólido (220 mg, 0,630 mmol, 91 % de rendimiento). El producto se utilizó tal cual sin purificación adicional.

MS ESI m/z 315,2 (M+H)⁺

155D: litio-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato: A una solución de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato de metilo (220 mg, 0,700 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió unas gotas de metanol a una solución de monohidrato hidróxido de litio (36,7 mg, 0,875 mmol) en 1 ml de agua. La mezcla resultante se agitó a 65 °C ON. La mezcla se concentró hasta un sólido para producir litio-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato crudo. Este material se usó tal cual sin purificación adicional.

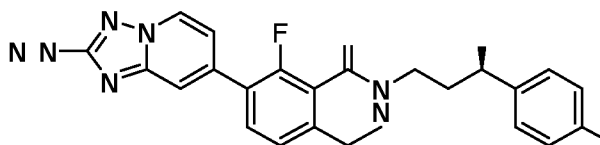
MS ESI m/z 301,2 (M+H)⁺

155: Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato de litio crudo (15 mg, 0,050 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (33 mg, 0,075 mmol), (S)-3-amino-1-(4-clorofenil) propan-1-ol (7,8 mg, 0,042 mmol) y diisopropilil amina (0,044 ml), 0,25 mmol) en dimetilformamida (1,0 ml) se agitó a 40 °C durante 3 d. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 17 % de B, 17-57 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida (11,8 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 51 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (t, J=5,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,62 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 4H), 7,26 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,44 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 3,38 - 3,26 (m, 1H), 2,64 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,81 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,20 (t, J=7,6 Hz, 3H). Algunas señales de protones estaban enmascaradas por la supresión de agua.

MS ESI m/z 468,1 (M+H)⁺

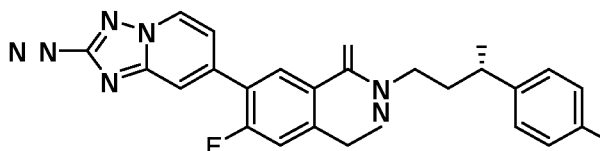
Ejemplo 156: (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida



Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato de litio crudo (22 mg, 0,073 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (48,6 mg, 0,110 mmol), clorhidrato de (R)-3-amino-1-(4-clorofenil) propan-1-ol (20 mg, 0,092 mmol) y diisopropilil amina (0,077 ml, 0,440 mmol) en dimetilformamida (1,0 ml) se agitó a 44 °C durante 3 d. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15 % de B, 15-52 % de B durante 25 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron mediante evaporación centrífuga para producir (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida (10,6 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 31 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 - 8,60 (m, 2H), 7,62 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 4H), 7,26 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,40 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,73 - 4,60 (m, 1H), 2,65 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 1H), 1,82 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 1,21 (t, J=7,6 Hz, 3H).
MS ESI m/z 468,3 (M+H)⁺

5 **Ejemplo 157:** (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2-etil-4-fluorobenzamida



10 **157A:** 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-4-fluorobenzoatoa]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo: Una mezcla agitada de acetato de potasio (380 mg, 3,87 mmol), 7-bromo-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-amina (275 mg, 1,29 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (53 mg, 0,065 mmol) y bis(pinacolato)diboro (492 mg, 1,94 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió 5-bromo-2-cloro-4-fluorobenzoato de metilo (300 mg, 1,12 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (II) (37 mg, 0,056 mmol). Para desgasificar la reacción, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min. Se añadió rápidamente fosfato de potasio acuoso 2 M, tribásico (1,7 ml, 3,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el encendido. La mezcla de reacción cruda se concentró sobre celite y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g de sílice, gradiente de elución de acetato de etilo al 0-100 % en Hex seguido de metanol al 0-10 % en diclorometano). Las fracciones puras se concentraron bajo presión reducida para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-4-fluorobenzoato de metilo (293 mg, 0,868 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido beige.
MS ESI m/z 321,2 (M+H)⁺

25 **157B:** 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-2-vinilbenzoatoa]piridin-7-il)-4-fluoro-2-vinilbenzoato de metilo: Una mezcla de 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-cloro-4-fluorobenzoato de metilo (293 mg, 0,914 mmol), diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (41,3 mg, 0,100 mmol), acetato de paladio(II) (10 mg, 0,046 mmol) y 6-metil-2-vinil -1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (334 mg, 1,83 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con nitrógeno durante 1 min. Se añadió fosfato tribásico de potasio acuoso 2 M (2,51 ml, 5,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción amarilla se volvió naranja en 40 min a 100 °C. La mezcla de reacción cruda se concentró sobre celite y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g de sílice, gradiente de elución de acetato de etilo al 0-100 % en Hex seguido de metanol al 0-10 % en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y concentraron a presión reducida para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-2-vinilbenzoato de metilo (111 mg, 0,355 mmol, rendimiento del 39 %).
MS ESI m/z 313,1(M+H)⁺

40 **157C:** 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-etil-4-fluorobenzoatoa]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato de metilo: A una solución de 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-fluoro-2-vinilbenzoato de metilo (111 mg, 0,355 mmol) en etanol (6,5 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (38 mg, 0,036 mmol). La mezcla resultante se desgasificó al vacío durante 5 min, luego el recipiente se volvió a llenar con gas hidrógeno y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-etil-4-fluorobenzoato de metilo sólido (79 mg, 0,25 mmol, 71 % de rendimiento). El producto se utilizó tal cual sin purificación adicional.
MS ESI m/z 315,2 (M+H)⁺

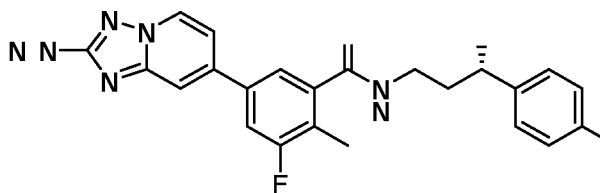
45 **157D:** 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-etil-4-fluorobenzoatoa]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato de litio: A una solución de 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-etil-4-fluorobenzoato de metilo (79 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió unas gotas de metanol a una solución de monohidrato hidróxido de litio (13,2 mg, 0,314 mmol) en 1 ml de agua. La mezcla resultante se agitó a 60 °C ON. La mezcla se concentró al vacío hasta un sólido para producir 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-etil-4-fluorobenzoato de litio (75 mg, 0,25 mmol, rendimiento del 99 %). El material se usó tal cual sin purificación adicional.
MS ESI m/z 301,1 (M+H)⁺

55 **157:** Una mezcla de 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-etil-4-fluorobenzoato de litio crudo (13 mg, 0,043 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (29 mg, 0,065 mmol), (S)-3-amino-1-(4-clorofenil) propan-1-ol (7,8 mg, 0,042 mmol) y diisopropil etil amina (0,038 ml, 0,22 mmol) en dimetilformamida (1,0 ml) se agitó a 40 °C durante 3 d. La mezcla cruda se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: una retención de 0 minutos al 20 % de B, 20-60 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las

fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-etil-4-fluorobenzamida (8,1 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 39 %).

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 8,41 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,30 (d, $J=12,1$ Hz, 1H), 7,10 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,43 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,71 - 4,61 (m, 1H), 3,36 - 3,25 (m, 1H), 2,78 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,84 (q, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).
MS ESI m/z 468,1 (M+H)⁺

- 10 **Ejemplo 158:** (S)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-3-fluoro-2-metilbenzamida



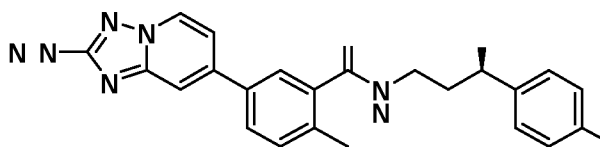
- 15 **158A:** 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoatoa]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo: Una mezcla agitada de acetato de potasio (691 mg, 7,04 mmol), 7-bromo-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-amina (500 mg, 2,35 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (96 mg, 0,12 mmol) y bis(pinacolato)diboro (894 mg, 3,52 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió 5-bromo-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (600 mg, 2,43 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paldio (II) (79 mg, 0,12 mmol). Para desgasificar la reacción, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min. Se añadió rápidamente fosfato tribásico de potasio acuoso 2 M (3,64 ml, 7,29 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción cruda se concentró sobre celite y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de sílice, gradiente de elución de acetato de etil al 0-100 % en Hex seguido de metanol al 0-10 % en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y concentraron bajo presión reducida para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (677 mg, 2,21 mmol, 91 % de rendimiento).
MS ESI m/z 301,1 (M+H)⁺

- 30 **158B:** 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoatoa]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de litio: A una solución de 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (677 mg, 2,21 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió unas gotas de metanol a una solución de monohidrato hidróxido de litio (114 mg, 2,71 mmol) en 1,5 ml de agua. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 d. Se añadió 5 mg más de hidróxido de litio monohidrato en 0,5 ml de agua y la reacción se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de litio en bruto (599 mg, 1,99 mmol, rendimiento del 88 %) como un sólido beige. El material se usó tal cual sin purificación adicional.

- 40 **158:** Una mezcla de 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de litio (22 mg, 0,077 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio (51 mg, 0,115 mmol), clorhidrato de (S)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol (21,3 mg, 0,096 mmol) y diisopropil etil amina (0,081 ml, 0,461 mmol) en dimetilformamida (1,0 ml) se agitó a 44 °C durante la noche. La mezcla cruda se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15 % B, 15-55 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-3-fluoro-2-metilbenzamida (8,1 mg, 0,018 mmol, 23 % de rendimiento).

- 50 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,47 (br t, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,28 (dd, $J=7,0$, 1,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,43 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 4,76 - 4,65 (m, 1H), 3,33 (br s, 1H), 2,31 - 2,26 (m, 3H), 1,92 - 1,83 (m, 2H).
MS ESI m/z 454,0 (M+H)⁺

- 55 **Ejemplo 159:** (R)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilbenzamida



5 **159A:** 5-Bromo-2-metilbenzoato de etilo: Una solución de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (1,50 g, 6,98 mmol) en etanol (20 ml) y ácido sulfúrico (0,558 ml, 10,5 mmol) se calentó a reflujo y se agitó. El etanol se eliminó bajo presión reducida y la mezcla restante se neutralizó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso al 10 %. El residuo crudo se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 5-bromo-2-metilbenzoato de etilo (1,45 g, 5,67 mmol, rendimiento del 81 %) como un aceite.

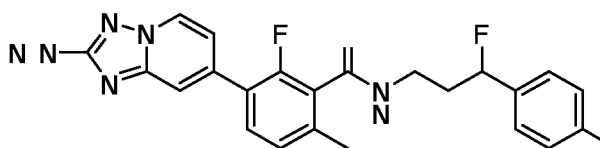
10 **159B:** 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-metilbenzoato de metilo: Una mezcla agitada de acetato de potasio (346 mg, 3,52 mmol), 7-bromo-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-amina (250 mg, 1,17 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (48 mg, 0,059 mmol) y bis(pinacolato)diboro (447 mg, 1,76 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo (310 mg, 1,275 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (II) (42 mg, 0,064 mmol). Para desgasificar la reacción, se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min. Se añadió rápidamente fosfato tribásico de potasio acuoso 2 M (1,9 ml, 3,83 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción cruda se concentró sobre celite y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g de sílice, gradiente de elución de acetato de etil al 0-100 % en Hex seguido de metanol al 0-10 % en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y concentraron a presión reducida para producir 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoato de etilo (261 mg, 0,872 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido beige.
MS ESI m/z 297,3 (M+H)⁺

25 **159C:** 5-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-metilbenzoato de litio: A una solución de 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-metilbenzoato de etilo (261 mg, 0,872 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió unas gotas de metanol a una solución de monohidrato hidróxido de litio (48,5 mg, 1,16 mmol) en 1,5 ml de agua. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-metilbenzoato de litio crudo (245 mg, 0,822 mmol, rendimiento del 89 %) como un sólido de color marrón claro. El material se usó tal cual sin purificación adicional.
MS ESI m/z 269,1 (M+H)⁺

35 **159:** Una mezcla de 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-metilbenzoato de litio crudo (20 mg, 0,075 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (49,5 mg, 0,112 mmol), clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-(4-clorofenil) propan-1-ol (21 mg, 0,093 mmol) y diisopropil etil amina (0,078 ml, 0,48 mmol) en dimetilformamida (1,0 ml) se agitó a 44 °C durante 3 d. La mezcla cruda se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10 % de B, 10-50 % de B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales MS y UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (*R*)-5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-metilbenzamida (17,4 mg, 0,038 mmol, 51 % de rendimiento).

45 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 8,39 (br t, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,78 (br d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 7H), 4,68 (t, *J*=6,6 Hz, 1H), 3,33 (br d, *J*=7,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,87 (q, *J*=6,8 Hz, 2H).
MS ESI m/z 436,1 (M+H)⁺

50 **Ejemplo 160:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-3-fluoropropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



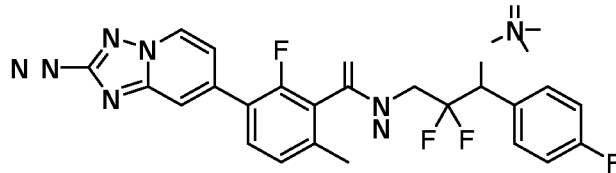
55 En atmósfera de nitrógeno, una mezcla a 0 °C de (*S*)-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (25 mg, 0,055 mmol) en DCM (1 ml) se trató con una solución de desoxo-fluor (0,015 ml, 0,083 mmol) en DCM (1 ml) mediante bomba de jeringa durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a

0 °C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó mediante la adición de varias gotas de metanol. La mezcla cruda resultante se concentró al vacío y luego se redisolvió en metanol. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 23 % B, 23-63 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-3-(2-amino-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-fluoropropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (5,2 mg, 0,011 mmol, 21 % de rendimiento).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,54 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 3H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,98 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,71 - 5,53 (m, 1H), 3,46 - 3,20 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,19 - 1,92 (m, 2H).

MS ESI m/z 456,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 161: 3-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzamido)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propilo fosfato de dihidrógeno, racemato

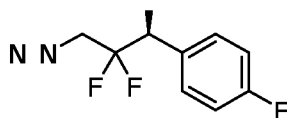


A una solución de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (47 mg, 0,099 mmol) y diisopropilfosforamida de di-terc-butilo (0,066 ml, 0,208 mmol) en DMF (1 ml) se añadió a 0 °C 1H-tetrazol (14,60 mg, 0,208 mmol) y la mezcla de reacción se agitó de 0 °C a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (30 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de LiCl al 10 % (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la capa orgánica se concentró y el residuo se cromatografió en un cartucho de gel de sílice de 4 g, eluyendo con un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ al 0-9 %. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para proporcionar 55 mg de una mezcla de di-terc-butil fosfato de 3-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzamido)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propilo y di-terc-butilo (7-(3-((3-(di-terc-butoxifosforil)oxi)-2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propil)carbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-2-il)fosforamidato como un sólido blanco. La mezcla se disolvió en 1 ml de TFA y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1,5 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 0 % B, 0-46 % B durante 23 minutos, luego se mantuvo 0 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de Columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 3-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzamido)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propilo dihidrogenofosfato, racemato (12,7 mg, 0,023 mmol, 35 % de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 - 8,88 (m, 1H), 8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,30 - 7,20 (m, 3H), 7,03 (dt, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 6,07 (br s, 2H), 5,63 - 5,27 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 2,30 (s, 3H) protones de fosfato faltantes.

MS ESI m/z 554,3 (M+H)⁺

Intermedio 1: (S)-3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol



Intermedio 1A; 2,2-Difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropanoato de etilo: Se trató por goteo una mezcla de Zn (95,9 g, 1,47 mol) en THF (840 ml) con una solución de 4-fluorobenzaldehído (140 g, 1,13 mol) en THF (100 ml). Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a 65 °C con agitación, y luego se añadió por goteo 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (275 g, 1,35 mol) a la mezcla calentada. La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y luego se inactivó mediante la adición de NaHSO₄ acuoso saturado (1 L). El residuo se extrajo con EtOAc (300 ml x 2), la capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se

concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de elución de éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 3/1) para proporcionar 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (195 g, 786 mmol, rendimiento del 70 %) como un aceite incoloro.

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,07 - 7,12 (m, 2H), 5,17 (dd, J = 15,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,74 (s, 1H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz 3H).

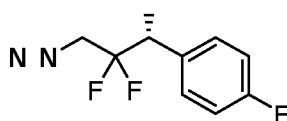
10 **Intermedio 1B:** (S)-2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida: A una solución de 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (180 g, 725 mmol) en MeOH (1,2 L) se añadió una solución de NH₃/MeOH (7 M, 414 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La TLC de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1, Rf-sm = 0,46, producto Rf = 0,00) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo (100 g) se separó mediante SFC quiral (columna: Daicel Chiralpak AS (250 mm x 50 mm, partículas de 10 μm); fase móvil A: CO₂; fase móvil B: Hidróxido de amonio al 0,1 % en MeOH; elución isocrática 15 B%, tiempo de ejecución: 11 min). La (S)-2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (32 g, 146 mmol, rendimiento del 20 %) fue el primer isómero en eluir de la cromatografía SFC y se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. después de la concentración al vacío. La estereoquímica absoluta de este material se determinó mediante experimentos de cristalografía de rayos X.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 6,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,06 - 5,14 (m, 1H).

25 **Intermedio 1:** A una solución de (S)-2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (45 g, 205 mmol) en THF (280 ml) se añadió por goteo BH₃-Me₂S 10 M en THF (71,9 ml, 719 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 1 hora. La TLC de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1, Rf-sm = 0,71, producto Rf = 0,00) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (100 ml) a 0 °C. El resultado se agitó durante 0,5 horas y luego se concentró al vacío. El sólido blanco resultante se cargó con 1 L de HCl acuoso 1N. A continuación, la suspensión resultante se agitó a 65 - 70 °C durante 30 min, tiempo durante el cual resultó una solución incolora. La solución ácida acuosa se enfrió a temperatura ambiente y luego se lavó en un embudo de decantación con EtOAc (200 ml, 100 ml) y las capas se separaron. En un embudo de decantación, la capa ácida acuosa se basificó con NaOH acuoso 1 N hasta que se alcanzó un pH = 8, Después, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (S)-3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil) propan-1-ol (33 g, 158 mmol, 77 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanco.

35 ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45 - 7,48 (m, 2H), 7,05 - 7,11 (m, 2H), 4,91 (dd, J = 15,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 3,04 - 3,10 (m, 1H), 2,91 - 3,01 (m, 1H).

40 **Intermedio 2:** (R)-3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol



45 **Intermedio 2A;** (R)-2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida: El compuesto del título se obtuvo como el segundo isómero para eluir de la separación de SFC quiral preparativa descrita en la preparación del Intermedio 1B. Se obtuvo así (R)-2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (44 g, 201 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco.

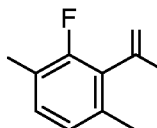
50 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 6,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,06 - 5,14 (m, 1H).

55 **Intermedio 2:** A una solución de (R)-2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (32 g, 146 mmol) en THF (210 ml) se añadió por goteo BH₃-Me₂S 10 M en THF (51,1 ml, 511 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 1 hora. La TLC de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1, Rf-sm = 0,71, producto Rf = 0,00) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (100 ml) a 0 °C. El resultado se agitó durante 0,5 horas y luego se concentró al vacío. El sólido blanco resultante se cargó con 1 L de HCl acuoso 1N. A continuación, la suspensión resultante se agitó a 65 - 70 °C durante 30 min, tiempo durante el cual resultó una solución incolora. La solución ácida acuosa se enfrió a temperatura ambiente y luego se lavó en un embudo de decantación con EtOAc (200 ml, 100 ml) y las capas se separaron. En un embudo de decantación, la capa ácida acuosa se basificó con NaOH acuoso 1 N hasta que se alcanzó un pH = 8, Después, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (R)-3-amino-

2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil) propan-1-ol (22 g, 106 mmol, 72 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,06 - 7,11 (m, 2H), 4,91 (dd, J = 15,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 2,99 - 3,10 (m, 1H), 2,90 - 2,97 (m, 1H).

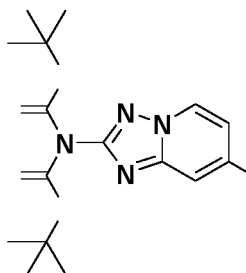
Intermedio 3: Ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico



10 A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (5,94 ml, 34,9 mmol) en THF (50 ml) a -10 °C se añadió por goteo n-butillitio (21,82 ml, 34,9 mmol) y la mezcla se agitó a misma temperatura durante 1,5 h. La temperatura se redujo a -78 °C y se añadió por goteo 1-bromo-2-fluoro-4-metilbenzoceno (3,69 ml, 29,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió dióxido de carbono molido en seco (2,56 g, 58,2 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 20 min. LCMS mostró una buena conversión del material de partida a un pico con la masa deseada. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1,5 N (50 ml) a -78 °C para alcanzar un pH ~1 y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo crudo se disolvió en MeOH (25 ml), se calentó a ~40 °C y se añadió lentamente agua 75 (ml) durante cuyo tiempo precipitó un sólido. La mezcla se agitó durante 20 min y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua (30 ml) y se secó para proporcionar ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (6,1 g, 25,8 mmol, rendimiento del 89 %) como un sólido blancuzco.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,80 (br s, 1H), 7,57 (dd, J=8,0, 7,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

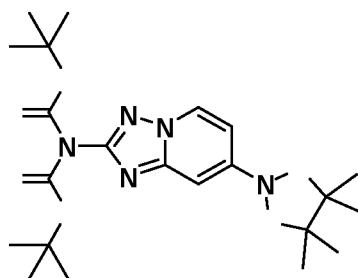
Intermedio 4: (7-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo



30 Se cargó un matraz de fondo redondo de cuello único de 2 L con 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (46 g, 216 mmol) y DCM (700 ml) a temperatura ambiente para proporcionar una suspensión blanca. Al matraz se añadió TEA (105 ml, 756 mmol) y DMAP (2,64 g, 21,59 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min, luego se añadió lentamente Boc-anhídrido (150 ml, 648 mmol) durante 30 min. Se observó una fuerte exotermia durante la adición. La suspensión blanca se calentó a reflujo a 40 °C y se mantuvo durante la noche. La solución marrón se concentró hasta sequedad al vacío. El semisólido amarillo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando una columna Redisep Silica de 750 g y éter de petróleo/EtOAc como disolvente para obtener (7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo (76,8 g, 180 mmol, 83 % de rendimiento).

40 ¹H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-d) Shift 8,42 (dd, J=7,3, 0,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J=2,0, 0,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=7,3, 2,0 Hz, 1H), 1,49 (s, 18H).
MS ESI m/z 413,0 (M+H)⁺

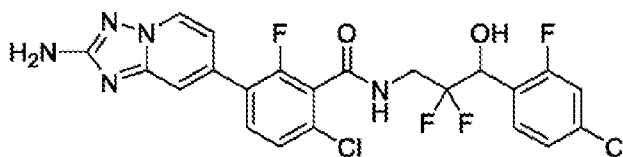
Intermedio 5: (7-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)(terc-butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo



Un matraz seco de fondo redondo de 3 cuellos de 3L equipado con una barra de agitación magnética se cargó con (7-bromo-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-il)(terc- butoxicarbonil)carbamato de terc-butilo (100 g, 242 mmol) y 1,4-dioxano (968 ml). Se añadió acetato de potasio (71,2 g, 726 mmol), 4,4,4', 4'', 5,5,5'',5'''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (67,6 g, 266 mmol), X-Phos (4,61 g, 9,68 mmol) y X-Phos-Pd-G2 (3,80 g, 4,84 mmol) bajo N₂. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 95 °C bajo N₂. El progreso de la reacción se controló mediante HPLC y LC/MS. Después de que la LC/MS indicó el consumo completo del material de partida, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. La torta se lavó con DCM y el filtrado se recolectó y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo para proporcionar (terc-butoxicarbonil)(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (87,1 g, 188 mmol, 78 % de rendimiento).

¹H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,53 (dd, J=6,7, 1,0 Hz, 1H), 8,17 (t, J=1,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=6,8, 1,2 Hz, 1H), 1,57 (s, 4H), 1,47 (s, 18H), 1,40 (s, 12H).

Ejemplo **162**: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-2-fluorobenzamida



enantiómero 1

20

162A: 3-Bromo-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética se combinaron ácido 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzoico (10,4 g, 40,8 mmol) y carbonato de potasio (14,1 g, 102 mmol) en DMF anhidro (136 ml). A la suspensión agitada se añadió yodometano (3,83 ml, 61,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (400 ml) y los sólidos se separaron por filtración y se enjuagaron con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, luego se diluyó con EtOAc (175 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml) y luego con salmuera (50 ml). La orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se colocó a alto vacío durante 1 h para proporcionar 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (11,0 g, 40,8 mmol, cuantitativo) como un aceite amarillo. No se realizó ninguna purificación adicional.

30

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,57 (dd, J=8,6, 7,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=8,6, 1,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

162B: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 500 ml con una barra de agitación magnética y bajo una capa de nitrógeno gaseoso se combinó 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (10,9 g, 40,8 mmol) con 4,4,4', 4'', 5,5,5'', 5'''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10,9 g, 42,8 mmol), acetato de potasio (6,01 g, 61,2 mmol) y paladio dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno - aducto de CH₂Cl₂ (1,67 g, 2,04 mmol). La mezcla se suspendió en 1,4-dioxano (136 ml). Después, el recipiente se equipó con un condensador de reflujo y, mientras se agitaba rápidamente, la suspensión se evacuó iterativamente y luego se purgó con nitrógeno cinco veces para desgasificar. Después, la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 horas. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (8,69 g, 40,8 mmol), fosfato tripotásico (2 M en agua) (61,2 ml, 122 mmol) y paladio dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno - aducto de CH₂Cl₂ (1,67 g, 2,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 14,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el disolvente orgánico, y al residuo se añadió EtOAc (600 ml) y el resultado se filtró para proporcionar un filtrado bifásico (marcado como Filtrado 1) junto con los sólidos aislados. Los sólidos se trituraron varias veces con EtOAc (600 ml, luego 2 x 100 ml) y luego DCM (2 x 100 ml) hasta que los sólidos residuales ya no contenían el producto deseado como se evidencia por LCMS. Se descartó el sólido residual. Los triturantes orgánicos se combinaron y se apartaron. Las fases se separaron del filtrado 1 y la fase orgánica separada se combinó con los triturantes orgánicos. La fase acuosa del filtrado 1 se diluyó con agua (100 ml)

45

y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Estos extractos de EtOAc se combinaron con las otras fases orgánicas. Los orgánicos combinados se diluyeron hasta un volumen total de 1500 ml con EtOAc y luego se lavaron con salmuera (250 ml, luego 2 x 100 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se suspendió como un sólido con calentamiento en DCM (150 ml) y a la suspensión agitada se añadió hexanos (100 ml). Se retiraron suavemente 100 ml de orgánico de la suspensión mediante evaporación rotatoria y el resultado se enfrió en un baño de hielo y se filtró para proporcionar un polvo marrón que se enjuagó con éter dietílico y se dejó secar al aire para proporcionar el cultivo 1 de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (5,86 g, 18,3 mmol, 45 % de rendimiento). El filtrado del aislamiento del Cultivo 1 se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de sílice de 330 g, gradiente de elución de hexanos al 0-100 %: EtOAc seguido de elución con DCM: MeOH 30:1) para proporcionar el Cultivo 2 de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (1,14 g, 3,50 mmol, rendimiento del 9 %) como un polvo blancuzco.

Los cultivos 1 y 2 se combinaron y se llevaron al siguiente paso tal cual.

MS ESI m/z 320,8 (M+H)⁺

162C: Ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico: Una solución de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (7,00 g, 21,8 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (32,7 ml, 32,7 mmol) en MeOH (100 ml) se calentó a 85 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción de color marrón oscuro se concentró para eliminar el metanol, luego se añadió 100 ml de agua. La suspensión resultante se filtró para eliminar una pequeña cantidad de sólido en polvo marrón que se desechó. El filtrado transparente de color canela se agitó rápidamente y se acidificó mediante la adición lenta de HCl 12 M concentrado (aproximadamente 2,7 ml) hasta que el pH midió aproximadamente 2 a 3 mediante papel de pH. Se produjo un precipitado denso durante la adición de ácido. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y el sólido se recolectó mediante filtración por succión (embudo Buchner y papel de filtro), se enjuagó con agua desionizada fría y se dejó secar al aire durante la noche y luego se colocó bajo alto vacío durante varias horas para proporcionar ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (6,39 g, 20,8 mmol, rendimiento del 95 %) como un polvo de color marrón.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54 (d, J=10,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H).

162D: 3-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo: En un matraz de fondo redondo de 100 ml de 2 cuellos equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo, se calentó una suspensión agitada de zinc en polvo (0,785 g, 12,0 mmol) en THF (20,0 ml) en un baño de aceite a 70 °C. A la suspensión de zinc agitada en caliente se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,54 ml, 12,0 mmol) durante 2 min. Se observó la formación de espuma suave. Después de 1 min, se añadió 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,59 g, 10 mmol) de una vez y la mezcla se calentó a 70 °C durante 20 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se detuvo la reacción mediante la adición de NaHCO₃ acuoso al 10 %, lo que provocó que se produjera una fuerte precipitación. La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta y cuidadosa de HCl concentrado con agitación. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar algo de la materia orgánica, luego el residuo se absorbió en una mezcla de EtOAc (100 ml) y agua (50 ml), la mezcla se agitó y las fases se separaron. La orgánica se lavó iterativamente con agua hasta que el pH del lavado fue aproximadamente = 5, La orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo crudo se cargó en DCM mínimo en un cartucho de sílice de 120 g que se preequilibró con hexanos. Gradiente de elución de 100 % de hexanos a 40 % de EtOAc en hexanos sobre 10 volúmenes de columna. Nota: Este material tenía una absorbancia de UV muy deficiente y las fracciones debían comprobarse mediante TLC visualizadas con tinción y calentamiento de Hanessian. Las fracciones de productos similares se combinaron y concentraron al vacío para proporcionar 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (2,22 g, 7,85 mmol, rendimiento del 79 %) como un aceite amarillo.

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,54 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=9,9, 2,0 Hz, 1H), 5,56 - 5,48 (m, 1H), 4,40 - 4,34 (m, 2H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 1,36 (t, J=7,2 Hz, 3H).

162E: 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida: Se cargó un vial de centelleo de 20 ml que contenía 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (2,22 g, 7,85 mmol) con metanol (10 ml), seguido de la adición de una solución de amoníaco, 7 N en metanol (4,49 ml, 31,4 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se concentró al vacío y la 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida cruda (1,99 g, 7,85 mmol, rendimiento del 100 %) así obtenido se llevó directamente al siguiente paso tal cual.

MS ESI m/z 252,05 (M-H)⁻

162F: Clorhidrato de 3-amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol: En atmósfera de nitrógeno, un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación y un condensador de reflujo se cargó con 3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida cruda (1,99 g, 7,85 mmol) y THF (26,2 ml). Se añadió solución de complejo de sulfuro de dimetilo de borano, 2 M en THF (15,7 ml, 31,4 mmol), provocando una efervescencia vigorosa. La mezcla resultante se agitó a 72 °C durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se

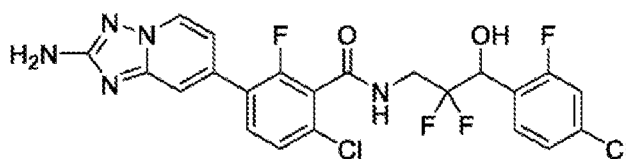
trató por goteo a través de la parte superior del condensador de reflujo con metanol muy lentamente para provocar una efervescencia inmediata y una exotermia significativa. Se añadió MeOH hasta que cesó toda la efervescencia, luego se añadieron otros 4 ml de MeOH y la mezcla se agitó durante 30 min más y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en HCl acuoso 1 M (75 ml). La mezcla ligeramente floculante resultante se calentó a 65 °C durante 1 hora con agitación. La solución transparente e incolora se filtró para eliminar cualquier partícula. La mezcla se concentró al vacío hasta obtener un residuo de espuma sólida casi blanca y el residuo se colocó a alto vacío durante varios días para proporcionar hidrocloreto de 3-amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol (1,81 g, 6,61 mmol, rendimiento del 84 %) como una sal de HCl sólida de espuma blanca.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (br s, 2H), 7,60 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=9,8, 1,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 6,88 (br s, 1H), 5,29 (br d, J=18,5 Hz, 1H), 3,64 - 3,41 (m, 2H).
MS ESI m/z 239,75 (M+H)⁺

162: En un vial de 1 dram con tapa rosca de PTFE se combinó ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (60,0 mg, 0,196 mmol) con 3-amino-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol, HCl (81,0 mg, 0,293 mmol) y BOP (95,0 mg, 0,215 mmol) en DMF (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,171 ml, 0,978 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla cruda se filtró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 mm x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 20 % B, 20-60 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto racemato se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta un residuo. El residuo se purificó adicionalmente para separar los enantiómeros individuales usando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: CI quiral, 21 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: 60 % de CO₂/ 40 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Detalles de la inyección: Inyecciones de 0,5 ml de 80,7 mg de residuo disuelto en 6 ml de DMSO. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-2-fluorobenzamida enantiómero 1 (23,2 mg, 0,0431 mmol, rendimiento del 22 %) como primer isómero eluyente de la purificación preparativa SFC descrita.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,61 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,06 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 6,67 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,29 - 5,16 (m, 1H), 4,10 - 3,80 (m, 2H).
MS ESI m/z 528,0 (M+H)⁺

Ejemplo 163: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-2-fluorobenzamida

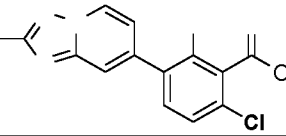
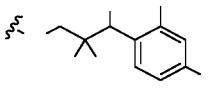
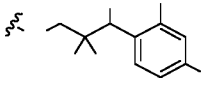
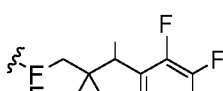
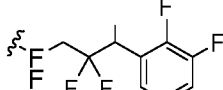
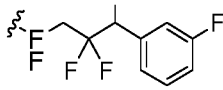
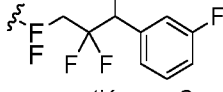
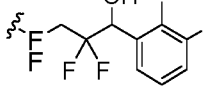


enantiómero 2

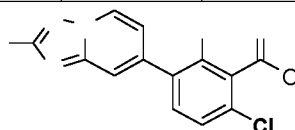
El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxipropil) 2-fluorobenzamida enantiómero 2 (20,5 mg, 0,0380 mmol, 19 % de rendimiento) se obtuvo como segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo **162**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, J=10,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,06 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,22 (br d, J=18,6 Hz, 1H), 4,06 - 3,85 (m, 2H). Falta un protón, quizás debido al pico de agua. MS ESI m/z 528,3 (M+H)⁺

Tabla 13: Los compuestos de la Tabla 13 se prepararon de manera similar a los ejemplos **162** y **163**, Se utilizaron varios benzaldehídos sustituidos en lugar de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído en el cuarto paso.

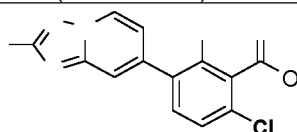
				
164	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	 enantiómero 1 primer eluido	562,0	9,25 (br t, $J=6,3$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,84 (br t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,67 (br d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,06 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,33 (br d, $J=18,3$ Hz, 1H), 4,12 - 3,84 (m, 2H).
165	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	 enantiómero 2 segundo eluido	562,0	9,25 (br t, $J=6,1$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 7,84 (br t, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 3H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,16 - 6,00 (m, 2H), 5,32 (br d, $J=18,9$ Hz, 1H), 4,12 - 3,85 (m, 2H).
166	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(2,3-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	 enantiómero 1 primer eluido	512,0	9,22 (br t, $J=6,1$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 1H), 7,05 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,39 - 5,22 (m, 1H), 4,10 - 3,87 (m, 2H).
167	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(2,3-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	 enantiómero 2 segundo eluido	512,0	9,23 (br t, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,74 (br t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,36 - 7,18 (m, 1H), 7,05 (br d, $J=6,7$ Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,36 - 5,23 (m, 1H), 4,10 - 3,87 (m, 2H). Falta un protón debido al agua
168	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-[2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-fluorobenzamida	 enantiómero 1 primer eluido	494,1	9,16 (br t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 3H), 7,33 - 7,15 (m, 3H), 7,05 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 2H). Faltan tres protones debido al agua
169	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-[2,2-difluoro-3-(3-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-fluorobenzamida	 enantiómero 2 segundo eluido	494,1	9,16 (br t, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,62 (br d, $J=6,7$ Hz, 1H), 7,73 (br t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 3H), 7,33 - 7,14 (m, 3H), 7,05 (br d, $J=6,7$ Hz, 1H), 6,57 (br d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,04 - 4,82 (m, 1H), 4,00 - 3,79 (m, 2H).
170	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	 enantiómero 1 primer eluido	527,9	9,23 (br t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 7,73 (br t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,57 (br t, $J=6,7$ Hz, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,31 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,06 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,38 - 5,23 (m, 1H), 4,10 - 3,83 (m, 2H).

(continuación)



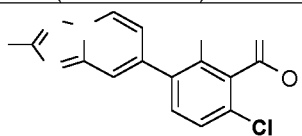
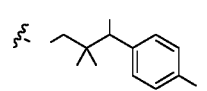
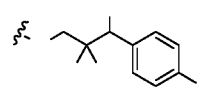
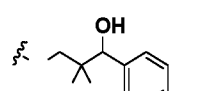
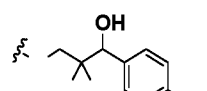
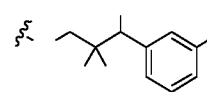
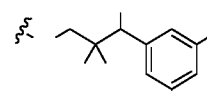
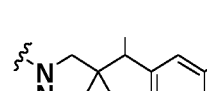
Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
171	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(p-tolil)propil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 2 segundo eluido</p>	528,0	9,22 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 8,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,59 (t, J=6,7 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,31 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,29 (br d, J=18,0 Hz, 1H), 4,10 - 3,87 (m, 2H).
172	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(p-tolil)propil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 1 primer eluido</p>	490,3	9,14 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (br t, J=8,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,42 (m, 2H), 7,31 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 7,19 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 7,05 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,35 (br d, J=4,9 Hz, 1H), 6,17 - 5,99 (m, 2H), 4,93 - 4,78 (m, 1H), 3,92 - 3,56 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).
173	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(p-tolil)propil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 2 segundo eluido</p>	490,3	9,14 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,43 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, J=7,9 Hz, 2H), 7,22 - 7,15 (m, J=7,9 Hz, 2H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,17 - 5,99 (m, 2H), 4,96 - 4,77 (m, 1H), 3,93 - 3,51 (m, 2H), 2,30 (s, 3H). Falta un protón debido al agua
174	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(m-tolil)propil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 1 primer eluido</p>	490,4	9,12 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,74 (br t, J=8,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,42 (m, 2H), 7,31 - 7,21 (m, 3H), 7,16 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,32 (br d, J=5,2 Hz, 1H), 6,18 - 6,04 (m, 2H), 4,95 - 4,76 (m, 1H), 3,96 - 3,75 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).
175	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(m-tolil)propil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 2 segundo eluido</p>	490,3	9,12 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 7,31 - 7,20 (m, 3H), 7,16 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,32 (d, J=4,9 Hz, 1H), 6,17 - 6,05 (m, 2H), 4,93 - 4,78 (m, 1H), 3,95 - 3,75 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).
176	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(2,5-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(p-tolil)propil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 1 primer eluido</p>	512,3	9,22 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 2H), 7,39 - 7,23 (m, 3H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,67 (br d, J=5,2 Hz, 1H), 5,24 (br d, J=18,3 Hz, 1H), 4,09 - 3,87 (m, 2H). Faltan dos protones debido al agua

(continuación)



Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
177	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(2,5-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 2 segundo eluido</p>	512,0	9,22 (br t, J=5,8 Hz, 1H), 8,62 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,73 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,23 (m, 3H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,69 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 5,30 - 5,16 (m, 1H), 4,08 - 3,86 (m, 2H). Faltan dos protones debido al agua
178	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 1 primer eluido</p>	512,3	9,22 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,21 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,16 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,06 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,67 - 6,55 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,21 (dt, J=18,3, 4,1 Hz, 1H), 4,06 - 3,84 (m, 2H).
179	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 2 segundo eluido</p>	512,3	9,26 - 9,15 (m, 1H), 8,64 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,65 (q, J=8,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,24 (t, J=8,9 Hz, 1H), 7,17 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,54 (br d, J=5,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,22 (br dd, J=19,2, 4,0 Hz, 1H), 4,08 - 3,86 (m, 2H).
180	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(5-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 1 primer eluido</p>	528,1	9,23 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,62 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,73 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,28 (t, J=9,2 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J=5,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,31 - 5,19 (m, 1H), 4,08 - 3,86 (m, 2H).
181	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(5-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 2 segundo eluido</p>	528,1	9,23 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,62 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,73 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,28 (t, J=9,0 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J=5,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,24 (br d, J=19,8 Hz, 1H), 4,08 - 3,87 (m, 2H).
182	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 1 primer eluido</p>	508,3	9,20 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 3H), 7,12 - 6,98 (m, 3H), 6,49 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,24 - 5,05 (m, 1H), 4,03 - 3,82 (m, 1H), 2,31 (s, 3H). Falta un protón debido al agua
183	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	<p>enantiómero 2 segundo eluido</p>	508,1	9,19 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 8,61 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,41 (m, 3H), 7,11 - 6,98 (m, 3H), 6,48 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,29 - 5,08 (m, 1H), 4,07 - 3,78 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

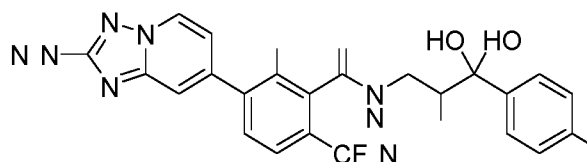
(continuación)

				
Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
184	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propil)-2-fluorobenzamida	 enantiómero 1 primer eluido	505,9	9,11 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, J=8,5 Hz, 2H), 7,04 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,91 (m, J=8,5 Hz, 2H), 6,25 (d, J=5,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,90 - 4,78 (m, 1H), 3,89 - 3,74 (m, 5H).
185	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propil)-2-fluorobenzamida	 enantiómero 2 segundo eluido	506,0	9,11 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,64 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 2H), 7,36 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 7,04 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,25 (br d, J=5,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,85 (br dd, J=15,3, 6,1 Hz, 1H), 3,89 - 3,74 (m, 5H).
186	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-(difluorometoxi)fenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi)propil)-2-fluorobenzamida	 enantiómero 1 primer eluido	542,0	9,18 - 9,10 (m, 1H), 8,66 - 8,60 (m, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,20 (br d, J=8,5 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,49 - 6,40 (m, 1H), 6,15 - 6,05 (m, 2H), 4,99 - 4,87 (m, 1H), 3,97 - 3,77 (m, 2H).
187	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-(difluorometoxi)fenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi)propil)-2-fluorobenzamida	 enantiómero 2 segundo eluido	542,1	9,14 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 4H), 7,20 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,24 (t, J=74,8 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J=5,2 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,94 (dt, J=16,3, 5,7 Hz, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 2H).
188	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(3,5-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi)propil)-2-fluorobenzamida	 enantiómero 1 primer eluido	512,0	9,16 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,23 (br t, J=9,3 Hz, 1H), 7,15 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 7,04 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,74 - 6,66 (m, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,00 (br d, J=14,3 Hz, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 2H).
189	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(3,5-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi)propil)-2-fluorobenzamida	 enantiómero 2 segundo eluido	512,0	9,16 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,23 (br t, J=9,2 Hz, 1H), 7,15 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 7,05 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,70 (br s, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,05 - 4,95 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 2H).
190	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi)propil)-2-fluorobenzamida	 enantiómero 1 primer eluido	527,9	9,15 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,45 (br d, J=11,0 Hz, 1H), 7,32 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,04 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,99 (dt, J=16,0, 6,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,80 (m, 2H).

(continuación)

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
191	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida		527,9	9,15 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,75 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,45 (br d, J=9,8 Hz, 1H), 7,32 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,04 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J=5,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 2H).
192	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(3-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida		510,3	9,16 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 8,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 3H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,06 - 4,88 (m, 1H), 4,00 - 3,77 (m, 2H), 1,90 (s, 1H)
193	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(3-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida		510,3	9,16 (br t, J=5,8 Hz, 1H), 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 3H), 7,46 - 7,28 (m, 3H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,96 (br dd, J=16,2, 5,8 Hz, 1H), 4,02 - 3,72 (m, 2H), 1,89 (s, 1H)

Ejemplo 194: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-(difluorometil)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiobutil-4,4,4-d₃)benzamida



5

194A: 2-Fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiobutanoato-4,4,4-d₃ de etilo: Se cargó un vial de reacción de 40 LI con una barra de agitación, 1-(4-fluorofenil)etan-1-ona-2,2,2-d₃ (0,6 g, 4,25 mmol), hierro (0,712 g, 12,75 mmol), yodo (0,216 g, 0,850 mmol), THF (8,50 ml) seguido de la adición de 2-bromo-2-fluoroacetato de etilo (2,36 g, 12,75 mmol). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando N₂ a través de la solución durante 5 min y luego se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Celite. La mezcla bruta se concentró al vacío y se cargó en seco en una columna de gel de sílice. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexano, 0 % a 20 %; columna ISCO de 20 g), proporcionando 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiobutanoato-4,4,4-d₃ de etilo (480 mg, 1,941 mmol, 46 % de rendimiento) como una mezcla 1:1 de diastereómeros.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,39 (ddd, J=7,8, 6,1, 1,6 Hz, 2H), 6,97 (q, J=8,6 Hz, 2H), 5,03 - 4,65 (m, 1H), 4,14 - 3,95 (m, 2H), 1,04 (dt, J=17,1, 7,1 Hz, 3H).

194B: 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiobutanamida-d₃: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiobutanoato-4,4,4-d₃ de etilo (480 mg, 1,941 mmol) y MeOH (3883 µl), seguido de la adición de amoníaco en MeOH (1664 µl, 11,65 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS ESI m/z 219,4 (M+H)⁺ (dos diastereómeros observados en LC-MS)

194C: 4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-1,1,1-d₃-2-ol: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiobutanamida (423 mg, 1,94 mmol) y THF (9700 µl), seguido de la adición de BH₃DMS (2910 µl, 5,82 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó con metanol y se concentró al vacío para producir 4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-1,1,1-d₃-2-ol (245 mg, 1,200 mmol, 62 % de rendimiento). El crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

30

194D: 3-bromo-6-(difluorometil)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)benzamida: Un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, se cargó ácido 3-bromo-6-(difluorometil)-2-fluorobenzoico (0,151 g, 0,560 mmol), 4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butano-1,1,1-d3-2-ol (0,082 g, 0,4 mmol) y hexafluorofosfato de ((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tris(dimetilamino)fosfonio (V) (0,248 g, 0,560 mmol), seguido de la adición de DCM (4,00 ml) y DIPEA (0,279 ml, 1,600 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexano, 0-50 %; columna ISCO de 12 g), proporcionando 3-bromo-6-(difluorometil)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)benzamida (0,11 g, 0,242 mmol, 60 % de rendimiento). El crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS ESI m/z 455,1 (M+H)⁺

194E: Bis-Boc 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)-6-(metil-d3)benzamida: Un matraz de fondo redondo de 100 ml con barra de agitación, se cargó con 3-bromo-6-(difluorometil)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)benzamida (0,11 g, 0,242 mmol), Bis-Boc 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,133 g, 0,290 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (0,020 g, 0,024 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de 1,4-dioxano (1,208 ml) y fosfato tripotásico (0,362 ml, 0,725 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida mediante carga seca en Celite (EtOAc en hexano, 0 % a 100 %; columna ISCO de 80 g), proporcionando 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)-6-(metil-d3)benzamida de Bis-Boc (168 mg, 0,237 mmol, rendimiento del 98 %) como una mezcla diastereomérica.

MS ESI m/z 709,4 (M+H)⁺

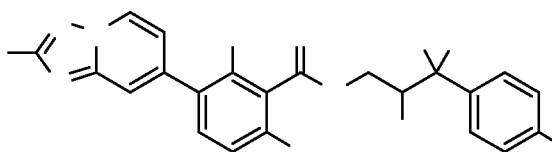
194F: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)-6-(metil-d3)benzamida: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)-6-(metil-d3)benzamida de Bis-Boc (168 mg, 0,237 mmol) y etanol (2371 µl), seguido de la adición de HCl (593 µl, 2,371 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 16 horas. LC-MS indicó la finalización de la reacción (producto deseado MW+1 = 509,15). La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con 1,5 ml de DMF y se filtró. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa usando una columna XBridge C18 eluyendo con acetonitrilo: agua con acetato de amonio. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante SCP usando cromatografía quiral SFC.

Primer isómero que eluyente: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)-6-(metil-d3)benzamida (7,3 mg, 0,014 mmol, 6 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,86 (br t, J=7,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,47 (m, 4H), 7,23 - 6,88 (m, 4H), 6,12 (s, 2H), 4,76 - 4,45 (m, 1H), 3,85 - 3,63 (m, 1H), 3,08 - 2,89 (m, 1H).

MS ESI m/z 509,2 (M+H)⁺

Ejemplo 195: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-(difluorometil)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)benzamida

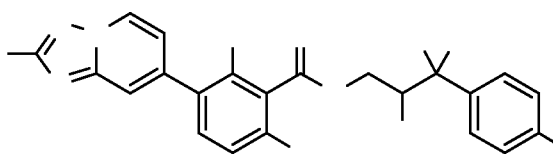


Segundo isómero eluyente del ejemplo **194F:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)-6-(metil-d3)benzamida (5,8 mg, 0,011 mmol, 5 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 4H), 7,23 - 6,87 (m, 4H), 6,12 (s, 2H), 4,80 - 4,55 (m, 1H), dos protones oscurecidos por el solvente.

MS ESI m/z 509,2 (M+H)⁺

Ejemplo 196: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-(difluorometil)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)benzamida

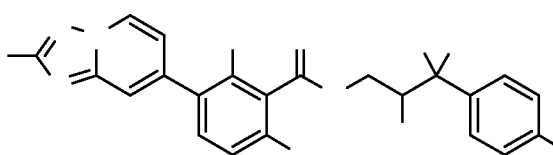


Tercer isómero eluyente del ejemplo **194F**: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)-6-(metil-d3)benzamida (9,5 mg, 0,019 mmol, 8 % de rendimiento).

5

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (br t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 4H), 7,24 - 6,87 (m, 4H), 6,12 (s, 2H), 4,80 - 4,53 (m, 1H), dos protones oscurecidos por el solvente.
MS ESI m/z 509,2 ($M+H$) $^+$

10 **Ejemplo 197**: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-(difluorometil)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)benzamida

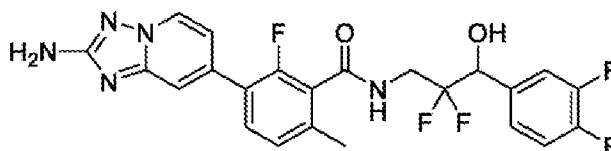


15 Cuarto isómero eluyente del ejemplo **194F**: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d3)-6-(metil-d3)benzamida (8,8 mg, 0,017 mmol, 7 % de rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,99 (br t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 4H), 7,23 - 6,89 (m, 4H), 6,12 (s, 2H), 4,74 - 4,50 (m, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 1H), 3,09 - 2,90 (m, 1H).
MS ESI m/z 509,2 ($M+H$) $^+$

20

Ejemplo 198: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



enantiómero 1

25

198A: 3-Bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se trató una mezcla de ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (4,95 g, 21,3 mmol) y carbonato de potasio (5,88 g, 42,5 mmol) en DMF (42,5 ml) con yodometano (2,37 ml, 25,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, luego se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se lavó con agua tres veces, luego con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (4,99 g, 20,2 mmol, 95 % rendimiento) como un aceite claro.

30

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, cloroFORM- d) δ 7,51 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,00 - 3,94 (m, 3H), 2,38 (s, 3H).

35 **198B**: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoatoa]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 250 ml se combinaron 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (4,78 g, 18,4 mmol), 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (4,99 g, 20,2 mmol), fosfato de potasio tribásico acuoso 2 M (27,6 ml, 55,1 mmol) y Pd (dppf) Cl_2 , aducto de DCM (0,750 g, 0,919 mmol) en 1,4-dioxano (117 ml) para proporcionar una suspensión de color canela. La mezcla de reacción se desgasificó evacuando y volviendo a llenar con nitrógeno 3 veces. El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se diluyó en acetato de etilo y se filtró de un lecho de celite. La celita se enjuagó con acetato de etilo y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 50-100 % en hexanos seguido de gradiente de metanol al 0-20 % en diclorometano). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para producir 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (2,50 g, 8,33 mmol, rendimiento del 45 %) como un sólido de color naranja.

40

45

MS ESI m/z 300,95 [$M+H$] $^+$

198C: Ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico: Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (0,66 g, 2,2 mmol) y LiOH, 1 M acuoso (0,223 g, 9,32 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se calentó a 60 grados C durante 7 horas. La mezcla se concentró al vacío para eliminar todo el disolvente orgánico, luego al residuo acuoso se añadió HCl acuoso 1 M (9,32 ml, 9,32 mmol) con agitación, lo que provocó la precipitación de un sólido. La mezcla suspendida resultante se concentró al vacío directamente hasta dar un residuo sólido. y se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico crudo (0,888 g, 2,20 mmol, conversión cuantitativa asumida, aproximadamente 57 % del material deseado por peso). Este material se utilizó en el siguiente paso tal cual.
MS ESI m/z 286,85 [M+H]⁺

198D: 3-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida: En un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 ml equipado con un condensador de reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno, una suspensión agitada de polvo de zinc, malla -140 + 325 (0,981 g, 15,0 mmol) en THF (20,0 ml) se calentó en un baño de aceite a 70 °C. Se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,54 ml, 12,0 mmol) durante 2 min a 70 °C. En unos momentos, el contenido del matraz se calentó de tal modo que el condensador de reflujo estuvo casi agobiado por el vapor. Después de 2 min, se añadió 3,4-difluorobenzaldehído (1,10 ml, 10,0 mmol) de una vez y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas para proporcionar una solución amarilla ligeramente turbia. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos, los sólidos se aclararon con una pequeña cantidad de EtOAc y el filtrado se concentró al vacío hasta obtener un aceite. El residuo se recolectó en EtOAc (75 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1 M (30 ml) y luego con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite. Después, el residuo se disolvió en MeOH (50 ml) y se trató con amoniaco, 7 M en MeOH (5,71 ml, 40,0 mmol) con agitación durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 3-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida cruda (2,90 g, 10 mmol, sobrepeso pero se supuso conversión cuantitativa, con aproximadamente 82 % de pureza) como un sólido amarillo que se usó tal cual en el siguiente paso.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (br s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 1H), 6,59 (br s, 1H), 5,14 (br dd, J=17,9, 7,3 Hz, 1H), 4,09 (br s, 1H).
MS ESI m/z 236,00 [M-H]⁻

198E: Clorhidrato de 3-amino-1-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol: En atmósfera de nitrógeno, un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación y un condensador de reflujo se cargó con 3-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida (2,89 g, 10,0 mmol), THF (50,0 ml) y solución de complejo de sulfuro de dimetil borano, 2,0 M en THF (20,0 ml, 40,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se detuvo mediante la adición lenta por goteo de metanol a través de la parte superior del condensador de reflujo (PRECAUCIÓN: se requiere una adición lenta, aproximadamente 1-2 ml por minuto inicialmente, y luego más rápido mientras se mantiene la reacción bajo control), lo que provocó una efervescencia y un calentamiento vigorosos de la mezcla hasta el punto de ebullición o cerca de él. Se añadió un total de 15 ml de MeOH de esta manera hasta que cesó la efervescencia. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 min en un baño de aceite a 80 °C. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite espeso transparente e incoloro. El residuo de aceite espeso e incoloro se trató luego con HCl acuoso 1 M (20 ml) a 65 grados C durante 1 h con agitación. La mezcla inicialmente turbia se volvió clara al final de la hora. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (75 ml) y el extracto de EtOAc se extrajo de nuevo con HCl 1 M (20 ml). Las fases acuosas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un sólido ligeramente blancuzco que se colocó a alto vacío durante 2 horas. Así, se obtuvo clorhidrato de 3-amino-1-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol (2,54 g, 9,80 mmol, rendimiento del 98 %) como un sólido beige.

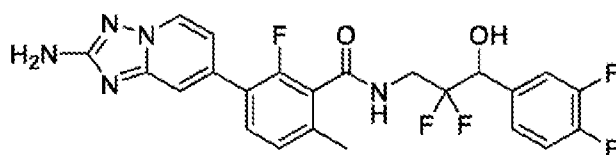
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (br s, 2H), 7,54 - 7,37 (m, 2H), 7,29 (br s, 1H), 5,08 (br dd, J=17,1, 6,0 Hz, 1H), 3,53 - 3,32 (m, 2H).
MS ESI m/z 300,95 [M+H]⁺

198: En un vial de 1 dram con tapa rosca de PTFE se combinó ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (70,0 mg, 0,139 mmol) con 3-amino-1-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol, HCl (85,0 mg, 0,279 mmol) y BOP (80,0 mg, 0,181 mmol) en DMF (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,243 ml, 1,39 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción cruda se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 17 % B, 17-57 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto racemato se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga hasta un residuo. El residuo se purificó adicionalmente para separar los enantiómeros individuales usando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: CI quiral, 21 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: 60 % de CO₂/ 40 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Detalles de la inyección: Inyecciones de 0,5 ml de 30,2 mg de residuo disuelto en 3 ml de MeOH. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-N-(3-(3,4-difluorofenil)-2,2- difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1 (8,7 mg, 0,0176 mmol,

rendimiento del 13 %) como primer isómero eluyente de la purificación preparativa SFC descrita.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 3H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 5,09 - 4,90 (m, 1H), 3,87 (ddd, J=19,3, 13,2, 6,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).
MS ESI m/z 492,4 (M+H)⁺

Ejemplo 199: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida

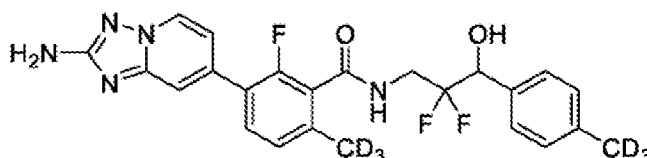


enantiómero 2

El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(3,4-difluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2 (8,5 mg, 0,0172 mmol, rendimiento del 12 %) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 198.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 3H), 7,31 (br s, 1H), 7,23 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,04 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).
MS ESI m/z 492,1 (M+H)⁺

Ejemplo 200: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(metil-d₃)fenil)propil)-2-fluoro-6-(metil-d₃)benzamida



enantiómero 1

200A: 3-(4-Clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 100 ml de 2 cuellos equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo, se calentó una suspensión agitada de zinc en polvo (0,981 g, 15,0 mmol) en THF (20,0 ml) en un baño de aceite a 80 °C. A la suspensión de zinc agitada en caliente se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,54 ml, 12,0 mmol) durante 2 min. Se produjo una exotermia significativa que provocó una ebullición vigorosa de la mezcla. Después de 2 min, se añadió 4-clorobenzaldehído (1,18 ml, 10 mmol) de una vez y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos residuales. El filtrado se concentró al vacío hasta obtener un aceite, luego el residuo se absorbió en EtOAc (150 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1 M (2 x 40 ml) y luego con salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío hasta un residuo. El residuo crudo se cargó en DCM mínimo en un cartucho de sílice de 120 g que se preequilibró con hexanos. Gradiente de elución de 100 % de hexanos a 50 % de EtOAc en hexanos sobre 7 volúmenes de columna. Nota: Este material tenía una absorbancia de UV muy pobre y las fracciones debían comprobarse mediante TLC. Las fracciones de productos similares se combinaron y concentraron al vacío para proporcionar 3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (2,60 g, 7,85 mmol, rendimiento del 98 %) como un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,43 - 7,36 (m, 4H), 5,18 (dd, J=15,2, 7,7 Hz, 1H), 4,34 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,86 (br s, 1H), 1,35 - 1,31 (m, 3H).

200B: 3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida: Una solución de 3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (2,55 g, 9,64 mmol) en metanol (15 ml) se trató con una solución de amoníaco, 7 N en metanol (13,8 ml, 96 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío hasta un polvo ligeramente amarillo, y la 3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida cruda (2,08 g, 8,84 mmol, 92 % de rendimiento) así obtenida se llevó directamente a la siguiente paso tal cual.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (br s, 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 4H), 6,45 (d, J=5,7 Hz, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 1H).

MS ESI m/z 233,80, 235,70 (M+H)⁺

5 **200C:** Clorhidrato de 3-amino-1-(4-clorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol: En atmósfera de nitrógeno, un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación y un condensador de reflujo se cargó con 3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida cruda (2,07 g, 8,79 mmol) y THF (43,9 ml). Se añadió solución de complejo de sulfuro de dimetilo de borano, 2 M en THF (17,6 ml, 35,2 mmol), provocando una efervescencia vigorosa. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se trató por goteo a través de la parte superior del condensador de reflujo con metanol muy lentamente para provocar una efervescencia inmediata y una exotermia significativa. Se añadió un total de 15 ml de MeOH de esta forma. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se redisolvió en MeOH (50 ml) y de nuevo se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Este azeótropo de metanol se repitió una vez más. El aceite espeso incoloro se trató con HCl acuoso 1 M (100 ml) y la mezcla ligeramente floculante resultante se calentó a 65 grados C durante 1 hora con agitación. La mezcla transparente resultante se concentró al vacío hasta un sólido blanco que se colocó a alto vacío durante 2 horas para proporcionar clorhidrato de 3-amino-1-(4-clorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol (2,22 g, 8,59 mmol, rendimiento del 98 %) como una sal de HCl sólida de color blanco.

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (br s, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 4H), 6,85 - 6,67 (m, 1H), 5,11 - 5,00 (m, 1H), 3,55 - 3,33 (m, 2H).

MS ESI m/z 221,90 (M+H)⁺

25 **200D:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida: En un vial de 1 dram con taparasca PTFE se combinó ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (63,1 mg, 0,245 mmol) con 3-amino-1-(4-clorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol, HCl (81,0 mg, 0,293 mmol) y BOP (95,0 mg, 0,215 mmol) en DMF (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,171 ml, 0,978 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla cruda se filtró y purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Column Waters XBridge C18, 30 mm x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: Acetonitrilo al 95:5: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 15 minutos, luego una retención de 3 minutos al 100 % de B; Tasa de flujo: 42,5 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de UV. Las fracciones que contenían el producto racemato se combinaron y concentraron al vacío. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida racémica (80,6 mg, 0,158 mmol, rendimiento del 81 %) como un polvo blanco.

35 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 - 9,11 (m, 1H), 8,64 (br s, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,46 (br s, 4H), 7,04 (br s, 1H), 6,48 (br s, 1H), 6,12 (br s, 2H), 4,95 (br d, J=12,9 Hz, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 2H).

MS ESI m/z 509,90, 510,85, 511,85, 512,85, 513,90 (M+H)⁺

40 **200E:** Ácido (metil-d₃)borónico: Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con barra de agitación con THF (100 ml) y borato de trimetilo (10,03 ml, 90 mmol). La mezcla resultante se enfrió a -78 °C, seguido de la adición lenta de una solución de yoduro de metil-d₃-magnesio, 1,0 M en éter dietílico, 99 % en átomos de D (50,0 ml, 50 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de 25 ml de HCl acuoso 1N y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter dietílico, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla cruda se concentró al vacío para proporcionar ácido (metil-d₃) borónico (4,20 g, rendimiento cuantitativo asumido, el material solo puede ser un 75 % como máximo en peso) como un aceite amarillo. El material resultante se almacenó en un congelador y se llevó directamente al siguiente paso tal cual y tan pronto como fue posible.

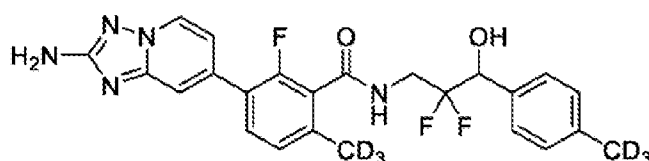
50 **200:** Se cargó un vial de presión Chemglass de 4 ml con una barra de agitación, 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida racémica (75,0 mg, 0,147 mmol), cloruro 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (38,3 mg, 0,0590 mmol) y ácido (metil-d₃)borónico (123 mg, 1,47 mmol), seguido de la adición de dioxano (735 µl) y fosfato tripotásico, solución acuosa 2 M (735 µl, 1,47 mmol). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min. Se tapó el recipiente y se agitó la mezcla a 115 °C durante la noche. Luego, la mezcla cruda se diluyó con DMF y se filtró para proporcionar una muestra de 2 ml que se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 16 % B, 16-56 % B durante 25 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2,4) triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(metil-d₃)fenil)propil)-2-fluoro-6-(metil-d₃)benzamida (43,8 mg, 0,0921 mmol, rendimiento del 62,7 %). El racemato aislado se purificó adicionalmente para separar los enantiómeros individuales usando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: DO quiral, 30 x 250 mm, partículas

de 5 μm ; Fase móvil: 70 % de CO_2 / 30 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min; Detalles de la inyección: Inyecciones de 3,0 ml de 42 mg de residuo disuelto en 9 ml de MeOH/ACN. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(metil-d3)fenil)propil)-2-fluoro-6-(metil-d3)benzamida enantiómero 1 (11,0 mg, 0,0231 mmol, rendimiento del 16 %) como primer isómero eluyente de la purificación preparativa SFC descrita.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (br t, $J=6,1$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (br d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 3H), 7,04 (br d, $J=6,9$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,86 (dt, $J=14,6, 6,3$ Hz, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 2H).

MS ESI m/z 476,20 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 201: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(metil-d3)fenil)propil)-2-fluoro-6-(metil-d3)benzamida



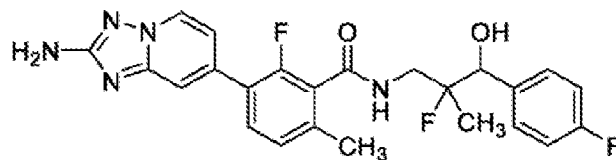
enantiómero 2

El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(metil-d3)fenil)propil)-2-fluoro-6-(metil-d3)benzamida enantiómero 2 (10,5 mg, 0,0221 mmol, rendimiento del 15 %) se obtuvo como el segundo isómero de elución de la purificación quiral SFC descrita por ejemplo 200.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (br t, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (br d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 7,04 (br d, $J=6,6$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 6,10 - 6,02 (m, 2H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 3,89 - 3,74 (m, 2H).

MS ESI m/z 476,20 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 202: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida



enantiómero 1

202A: 2-Fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de: Se trató una suspensión agitada de zinc en polvo (1,11 g, 17,0 mmol) en THF anhidro (2,6 ml) con TMS-Cl (0,174 ml, 1,37 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, la mezcla se calentó a 57 $^{\circ}\text{C}$, después de lo cual se añadió por goteo una mezcla de 2-bromo-2-fluoropropanoato de metilo (3,15 g, 17,0 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (0,912 ml, 8,50 mmol) en THF (1,64 ml) a través de jeringa muy lentamente a la suspensión tibia durante 10 min. Poco después del comienzo de la adición, la mezcla llegó a bullición muy vigorosa. Con aproximadamente el 90 % de la mezcla añadida, ya no había ningún metal zinc visible en el vial. La adición del último 10 % de la mezcla añadida no provocó una ebullición vigorosa. Al final de la adición, la mezcla apareció como una solución homogénea ligeramente amarilla con poco o ningún metal de zinc visiblemente presente en el matraz. La mezcla se agitó durante 30 min más a 57 $^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción cruda se añadió lentamente a cloruro de amonio acuoso saturado agitado (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla cruda se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), luego los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El aceite casi incoloro resultante se cargó en DCM mínimo encima de un cartucho de sílice de 120 g preequilibrado con hexanos. Elución con hexanos al 100 % para 1 volumen de columna, luego gradiente hasta EtOAc al 30 % en hexanos sobre 10 volúmenes de columna, mantener EtOAc al 30 % en hexanos para 4 volúmenes de columna. El producto tenía muy poco cromóforo UV, pero la TLC de gel de sílice usando hexanos: EtOAc 2:1 como eluyente visualizado por tinción de la placa de TLC con tinción de Hanessian y calentamiento mostró que se produjo una separación razonablemente buena de dos productos principales. El aislado 1 fue el primero en eluir, $r_f = 0,45$ por TLC y el aislado 2 fue el segundo en eluir, $r_f = 0,4$ por TLC. Las fracciones similares se combinaron y concentraron al vacío para proporcionar dos aceites incoloros. Después de varias horas de reposo a temperatura ambiente, el aislado 2 solidificó hasta un sólido ceroso blanco.

El aislado 1 (el primer aislado en eluir de la columna de sílice) era una mezcla racémica de (2S,3S)-metil 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanoato y (2R,3R)-metil 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanoato (0,697 g, 3,03 mmol, 36 % de rendimiento) aislado como un aceite incoloro. La estereoquímica del aislado 1 se determinó mediante cristalografía de rayos X del producto obtenido en el siguiente paso de la secuencia.

Aislado 1 ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,38 (br dd, J=7,6, 5,8 Hz, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 5,00 (dd, J=15,0, 4,7 Hz, 1H), 3,76 - 3,71 (m, 3H), 2,84 - 2,79 (m, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 3H).

Aislado 1 MS ESI m/z 230,95 (M+H)⁺

El aislado 2 (el segundo aislado en eluir de la columna de sílice) era una mezcla racémica de 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de (2S,3R)-metilo y 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de (2R,3S)-metilo (0,793 g, 3,44 mmol, 41 % de rendimiento) aislado como un sólido ceroso blanco. La estereoquímica del aislado 2 se determinó mediante cristalografía de rayos X del producto obtenido en el siguiente paso de la secuencia.

Aislado 2 ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,39 (dd, J=7,9, 5,4 Hz, 2H), 7,15 - 7,02 (m, 2H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,68 (br s, 1H), 1,42 (dd, J=21,7, 1,0 Hz, 3H).

Aislado 2 MS ESI m/z 230,90 (M+H)⁺

202B: mezcla racémica de (2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida y (2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida: Una mezcla racémica de 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de (2S,3S)-metilo y 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de (2R,3R)-metilo (0,662 g, 2,88 mmol) se trató con una solución de amoniaco, 7 M en MeOH (12,3 ml, 86,3 mmol) durante 3 d. La mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado (554 mg, 2,57 mmol, rendimiento del 89 %) como un polvo ligeramente blancuzco. Se determinó por cristalografía de rayos X que este material era una mezcla racémica de isómeros (2S,3S) y (2R,3R).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (dd, J=8,3, 5,9 Hz, 2H), 7,16 (br d, J=4,8 Hz, 2H), 7,11 (t, J=8,9 Hz, 2H), 5,84 (d, J=5,7 Hz, 1H), 4,87 - 4,79 (m, 1H), 1,49 (d, J=22,1 Hz, 3H).

MS ESI m/z 213,85 (M-H)⁻

202C: mezcla racémica de clorhidrato de (1R, 2S)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol y (1S,2R)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol: En atmósfera de nitrógeno, se cargó un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 ml con una barra de agitación, una mezcla racémica 1:1 de (2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida y (2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida (510 mg, 2,37 mmol), THF (11,8 ml) y solución de complejo de sulfuro de dimetil borano, 2,0 M en THF (4,74 ml, 9,48 mmol). La mezcla resultante se agitó en un baño de aceite ajustado a 85 °C durante 4,5 h. La reacción se detuvo mediante la adición lenta por goteo de metanol (PRECAUCIÓN ... se requiere una adición lenta, aproximadamente 1-2 ml por minuto inicialmente, y luego más rápido mientras se mantiene la reacción bajo control), lo que provocó una efervescencia vigorosa y el calentamiento de la mezcla a o cerca del punto de ebullición. Se añadió un total de 15 ml de MeOH de esta manera hasta que cesó la efervescencia. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite espeso transparente e incoloro. Se añadió más metanol (50 ml) y la mezcla se concentró de nuevo al vacío. El azeótropo de metanol se repitió una vez más. El residuo aceitoso espeso e incoloro resultante se trató luego con HCl acuoso 1 M (100 ml) a 65 grados C durante 1 h. La mezcla inicialmente turbia se volvió clara al final de la hora. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar una mezcla racémica de clorhidrato de (1R,2S)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol y Clorhidrato de (1S,2R)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol (559 mg, 2,35 mmol, rendimiento del 99 %) como una espuma pegajosa ligeramente amarilla.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (br s, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,20 (br s, 2H), 6,25 (br s, 1H), 4,85 (br s, 1H), 3,26 - 3,03 (m, 2H), 1,20 - 1,10 (m, 3H).

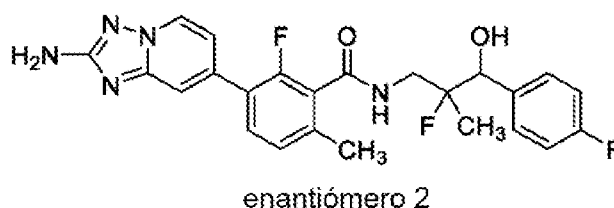
MS ESI m/z 201,90 (M+H)⁺

202: En un vial de 1 dram se combinó ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (38 mg, 0,133 mmol) con una mezcla racémica de clorhidrato de (1R,2S)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol y (1S,2R)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol clorhidrato (44,8 mg, 0,166 mmol) y BOP (64,6 mg, 0,146 mmol) en DMF (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,116 ml, 0,664 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo una corriente de nitrógeno, luego el residuo se disolvió en una mezcla de DCM: TFA 1: 1 (1,0 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo una corriente de nitrógeno, luego se redisolvió en 2 ml de DMF y se filtró. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15 % B, 15-55 % B durante 25 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar una mezcla racémica de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-N -((2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)-6-

metilbenzamida y 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida (19,3 mg, 0,0411 mmol, rendimiento del 29 %). El racemato aislado se separó adicionalmente en enantiómeros individuales usando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: DO quiral, 30 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil: 85 % de CO₂/15 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min; Detalles de la inyección: Inyecciones de 1,0 ml de 18,2 mg de residuo disuelto en 3 ml de MeOH. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida enantiómero 1 (4,3 mg, 0,0091 mmol). 7 % de rendimiento) como el primer isómero de elución de la purificación preparativa SFC descrita.

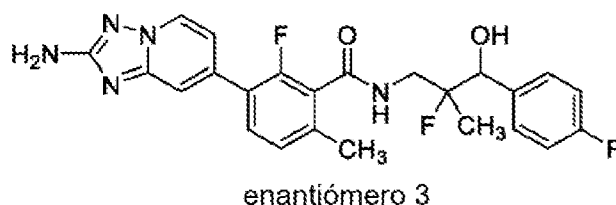
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (br t, J=5,9 Hz, 1H), 8,61 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,59 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (t, J=6,5 Hz, 2H), 7,26 - 7,14 (m, 3H), 7,04 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,91 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,76 (br dd, J=10,2, 5,0 Hz, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,16 (d, J=22,0 Hz, 3H).
MS ESI m/z 470,10 (M+H)⁺

Ejemplo 203: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida



El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-N-((2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3- hidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida enantiómero 2 (4,3 mg, 0,0091 mmol, rendimiento del 7 %) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 202.

Ejemplo 204: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida



204A: mezcla racémica de (2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida y (2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida: Una mezcla racémica de 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de (2S,3S)-metilo y 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanoato de (2R,3R)-metilo (0,747 g, 3,25 mmol) se trató con una solución de amoníaco, 7 M en MeOH (13,9 ml, 97,3 mmol) durante 3 d. La mezcla se concentró para proporcionar el producto deseado (652 mg, 3,03 mmol, rendimiento del 93 %) como un polvo ligeramente blancuzco. Se determinó por cristalografía de rayos X que este material era una mezcla racémica de isómeros (2S,3R) y (2R,3S).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,46 - 7,37 (m, 3H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 5,77 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,90 - 4,77 (m, 1H), 1,11 (d, J=21,9 Hz, 3H). Falta un protón posiblemente debido al agua.
MS ESI m/z 213,90 (M-H)⁻

204B: mezcla racémica de clorhidrato de (1R, 2R)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol y clorhidrato de (1S,2S)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol: En atmósfera de nitrógeno, se cargó un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 ml con una barra de agitación, una mezcla racémica 1:1 de (2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida y (2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropanamida (589 mg, 2,74 mmol), THF (13,7 ml) y solución de complejo de sulfuro de dimetil borano, 2,0 M en THF (5,47 ml, 10,9 mmol). La mezcla resultante se agitó en un baño de aceite ajustado a 85 °C durante 4,5 h. La reacción se detuvo mediante la adición lenta por goteo de metanol (PRECAUCIÓN ... se requiere una adición lenta, aproximadamente 1-2 ml por minuto inicialmente, y luego más rápido mientras se mantiene la reacción bajo control), lo que provocó una eferescencia vigorosa y el calentamiento de la mezcla a o cerca del punto de ebullición. Se añadió un total de 15 ml de MeOH de esta manera hasta que cesó la eferescencia. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite espeso transparente e incoloro. Se añadió más metanol (50 ml) y la mezcla se concentró de nuevo al vacío. El azeótropo de metanol se repitió una vez más. El residuo aceitoso espeso e incoloro resultante se trató luego con HCl

acuoso 1 M (100 ml) a 65 grados C durante 1 h. La mezcla inicialmente turbia se volvió clara al final de la hora. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar una mezcla racémica de clorhidrato de (1*R*,2*R*)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol y clorhidrato de (1*S*, 2*S*)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol (855 mg, sobrepeso, cuantitativo, 76 % de pureza máxima) como un semisólido húmedo ceroso ligeramente amarillo. Este material era crudo pero se usó tal cual en el siguiente paso.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (br s, 2H), 7,41 (br s, 2H), 7,19 (br s, 2H), 4,72 (br d, J=19,1 Hz, 1H), 4,54 (br s, 9H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 3H).

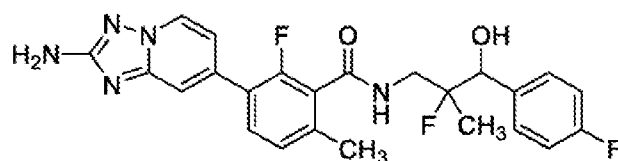
MS ESI m/z 201,95 (M+H)⁺

204: En un vial de 1 dram se combinó ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (38 mg, 0,133 mmol) con una mezcla racémica de clorhidrato de (1*R*,2*R*)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol y clorhidrato de (1*S*,2*S*)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol (62,6 mg, 0,166 mmol) y BOP (64,6 mg, 0,146 mmol) en DMF (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,116 ml, 0,664 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo una corriente de nitrógeno, luego el residuo se disolvió en una mezcla de DCM: TFA 1: 1 (1,0 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo una corriente de nitrógeno, luego se redisolvió en 2 ml de DMF y se filtró. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15 % B, 15-55 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar una mezcla racémica de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-N-((2*R*,3*R*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida y 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-N-((2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)-6- metilbenzamida (19,2 mg, 0,0407 mmol, rendimiento del 301 %). El racemato aislado se separó adicionalmente en enantiómeros individuales usando cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: CI quiral, 21 x 250 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil: 50 % de CO₂/ 50 % de MeOH con 0,1 % de DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Detalles de la inyección: Inyecciones de 1,0 ml de 15,1 mg de residuo disuelto en 3 ml de MeOH. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida enantiómero 3 (4,9 mg, 0,0104 mmol, rendimiento del 8 %) como primer isómero eluyente de la purificación preparativa SFC descrita.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (br t, J=6,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,58 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 7,04 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,88 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,71 (br dd, J=15,8, 4,8 Hz, 1H), 3,73 - 3,59 (m, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,24 (d, J=22,3 Hz, 3H).

MS ESI m/z 470,10 (M+H)⁺

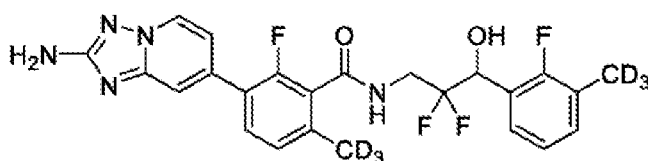
Ejemplo 205: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida



enantiómero 4

El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3- hidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida enantiómero 4 (5,1 mg, 0,0109 mmol, rendimiento del 8 %) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 204.

Ejemplo 206: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(2-fluoro-3-(metil-d₃)fenil)-3-hidroxi-2-fluoro-6-(metil-d₃)benzamida

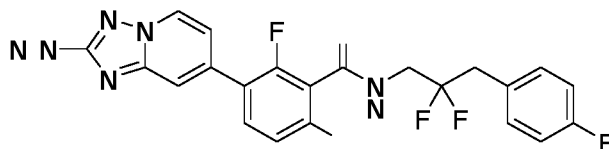


enantiómero 1

Se cargó un vial de presión Chemglass de 1 dram con una barra de agitación, 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida (4,5 mg, 8,52 μ mol), paladio cloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno (2,22 mg, 3,41 μ mol) y ácido (metil-d3)borónico (7,14 mg, 0,085 mmol), seguido de la adición de dioxano (500 μ l) y fosfato tripotásico acuoso 2 M (42,6 μ l, 0,085 mmol). La mezcla resultante se desgasificó burbujando con gas nitrógeno durante 5 min y luego se tapó el recipiente y la mezcla se agitó a 115 °C durante la noche. Después, la mezcla se diluyó con MeOH: dioxano 1:1 y se filtró para proporcionar una muestra de 2 ml para purificación. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 13 % B, 13-53 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Así, se aisló 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(2-fluoro-3-(metil-d3)fenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(metil-d3)benzamida enantiómero 1 (0,7 mg, 0,0014 mmol, 16 % de rendimiento).

MS ESI m/z 494,00 (M+H)⁺

Ejemplo 207: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propil)-2-fluorobenzamida



207A: 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propanamida: Una mezcla de 2,2-difluoro-2-yodoacetato de etilo (3,00 g, 12,0 mmol) y polvo de cobre, dendrítico, <45 micrómetros (1,14 g, 18,0 mmol) en DMSO (21 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla se trató con 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,756 g, 4,00 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla bruta se añadió mediante una pipeta a 200 ml de EtOAc rápidamente agitado, lo que provocó la aparición de un precipitado blanco espeso y pegajoso. La suspensión de color amarillo verdoso resultante se pasó a través de un lecho de celite y el lecho se aclaró con acetato de etilo. El filtrado de color amarillo verdoso (250 ml en total) se vertió en un embudo de decantación con agua (100 ml), el embudo se agitó y las fases se separaron. La orgánica se lavó con una combinación de agua (100 ml) y salmuera (20 ml), luego una vez más con salmuera (50 ml). La orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite amarillo. El residuo amarillo crudo se disolvió en 4 ml de amoníaco 7 M en metanol para proporcionar inmediatamente una solución homogénea de color azul verdoso intenso. Después de 1 h, el color de la mezcla tratada con amoníaco era menos azul verdoso y era de color azul verdoso más claro, y la mezcla se había vuelto algo turbia con una pequeña cantidad de precipitado sólido presente. La mezcla cruda se concentró al vacío hasta proporcionar un residuo. El residuo se absorbió con agitación en una mezcla de EtOAc (75 ml) y agua (30 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa era de color ligeramente azul y la fase de EtOAc era amarilla. La fase de EtOAc se lavó de nuevo con agua (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. La TLC sobre sílice con eluyente DCM: MeOH 20:1 mostró una única mancha principal a $r_f = 0,55$ (visualizada con tinción de Hanessian y calentamiento). La concentración al vacío proporcionó un sólido ligeramente amarillo. El sólido amarillo crudo se disolvió calentando en DCM mínimo (20 ml) y el resultado se cargó encima de un cartucho de sílice de 80 g preequilibrado con DCM. Gradiente de elución DCM 100 % a DCM: MeOH 20:1 sobre 10 volúmenes de columna. El producto eluyó en una banda hacia el final del gradiente. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propanamida (668 mg, 3,29 mmol, rendimiento del 82 %) como un polvo ligeramente amarillo.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (br s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,30 (dd, J=8,5, 5,7 Hz, 2H), 7,16 (t, J=8,5 Hz, 2H), 3,43 - 3,27 (m, 2H).
MS ESI m/z 201,90 (M-H)⁻

207B: Clorhidrato de 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina: En atmósfera de nitrógeno, un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 50 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con una barra de agitación, 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propanamida (500 mg, 2,46 mmol), THF (10 ml) y solución de complejo de sulfuro de dimetil borano, 2,0 M en THF (4,92 ml, 9,84 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C. Después de 2,5 h, la reacción se detuvo mediante la adición lenta por goteo de metanol (PRECAUCIÓN ... se requiere una adición lenta, aproximadamente 1-2 ml por minuto inicialmente, y luego más rápido mientras se mantiene la reacción bajo control) a través de la parte superior del condensador de reflujo que provocó una vigorosa efervescencia. Se añadió un total de 15 ml de MeOH de esta manera hasta que la efervescencia disminuyó significativamente. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 min más, luego se eliminó el disolvente al vacío. El residuo de aceite espeso incoloro resultante se trató luego con HCl acuoso 2 M (50 ml) a 70 grados C durante 1 h. La mezcla inicialmente turbia se volvió mayoritariamente clara al final de la hora. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml, luego 25 ml). Se descartaron los extractos de EtOAc. La fase acuosa se concentró al vacío para proporcionar un sólido ligeramente blancuzco que se

colocó a alto vacío durante la noche para proporcionar clorhidrato de 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina (394,5 mg, 1,75 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido ligeramente rosado.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (br s, 2H), 7,36 (dd, J=8,2, 5,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J=8,8 Hz, 2H), 3,50 - 3,36 (m, 4H).

MS ESI m/z 189,90 (M+H)⁺

207C: 3-Bromo-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 250 ml se combinaron ácido 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzoico (10,4 g, 40,8 mmol) y carbonato de potasio (14,1 g, 102 mmol) en DMF anhidra (136 ml). A la suspensión agitada se añadió yodometano (3,83 ml, 61,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (400 ml) y el sólido se separó por filtración y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró completamente al vacío hasta proporcionar un residuo, luego se diluyó con EtOAc (175 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml) y luego con salmuera (50 ml). La orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenceno de metilo (11,0 g, 40,8 mmol, cuantitativo) como un aceite amarillo.

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,57 (dd, J=8,6, 7,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=8,6, 1,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

207D: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo: En un matraz de fondo redondo de 500 ml bajo una capa de nitrógeno gaseoso se combinó 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (10,9 g, 40,8 mmol) con 4,4,4', 4', 5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (10,9 g, 42,8 mmol), acetato de potasio (6,01 g, 61,2 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,67 g, 2,04 mmol). La mezcla se suspendió en 1,4-dioxano (136 ml) y luego se equipó el recipiente con un condensador de reflujo. Mientras se agitaba rápidamente, la suspensión se evacuó iterativamente y luego se purgó con nitrógeno cinco veces para desgasificar. Después, la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 horas. A continuación, se añadió a la mezcla 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (8,69 g, 40,8 mmol), fosfato tripotásico (2 M en agua) (61,2 ml, 122 mmol) y más dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno-paladio - aducto de CH₂Cl₂ (1,67 g, 2,04 mmol) y la mezcla resultante se roció con gas nitrógeno durante 10 min y luego se agitó con calentamiento a 75 °C durante 14,5 horas. La mezcla se concentró al vacío hasta obtener un residuo, luego el residuo se diluyó con EtOAc (600 ml) y la mezcla se agitó para dar una suspensión de sólidos que se filtró. Los sólidos recolectados que contenían el producto deseado (según lo determinado por LCMS) se trataron con sucesivas trituraciones de EtOAc (2 x 100 ml) y luego DCM (2 x 100 ml) hasta que finalmente los sólidos (aproximadamente 3 g) ya no contenían el producto deseado por LCMS. Los trituradores orgánicos se combinaron y se reservaron. El filtrado constaba de dos fases que se separaron. La fase orgánica se combinó con los trituradores orgánicos combinados ya mencionados. Después, la fase acuosa se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc dos veces (100 ml cada una). A continuación, se añadieron los extractos orgánicos al orgánico combinado. Las fases orgánicas combinadas se diluyeron hasta 1,5 L con EtOAc y se añadió salmuera saturada (250 ml) y la mezcla se agitó y las fases se separaron. La orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), luego la orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío hasta un residuo de color marrón oscuro. El residuo se suspendió con calentamiento suave en DCM (150 ml), y a esta suspensión marrón se añadió hexanos (100 ml) y la mezcla resultante se concentró al vacío para eliminar aproximadamente 100 ml de disolvente orgánico. La suspensión resultante se enfrió y luego se filtró para aislar un polvo marrón que se lavó con éter dietílico y se dejó secar al aire. Se apartó el polvo marrón (5,86 g) así aislado. El filtrado se concentró al vacío hasta un residuo aceitoso negro. El residuo negro se diluyó con DCM (40 ml) y se cargó en un cartucho de sílice de 330 g preequilibrado con hexanos. Gradiente de elución de hexanos al 0 % a EtOAc al 100 % en 5 volúmenes de columna, mantener EtOAc al 100 % para 5 volúmenes de columna, luego gradiente de elución de DCM al 100 % a DCM: MeOH 30:1, Las fracciones de producto deseadas se combinaron y concentraron al vacío para proporcionar un polvo amarillo: 1,14 g. Este polvo amarillo se combinó con los 5,86 g de polvo marrón previamente aislado para dar el 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (7,00 g, 21,8 mmol, 54 % de rendimiento). Este material se trasladó tal cual al siguiente experimento.

MS ESI m/z 320,80 (M+H)⁺

207E: Ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico: Una solución de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (7,00 g, 21,8 mmol) y solución acuosa de NaOH 1 M (32,7 ml, 32,7 mmol) en MeOH (100 ml) se calentó a 85 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción de color marrón oscuro se concentró para eliminar el metanol, luego se añadió 100 ml de agua. La suspensión se filtró para eliminar un sólido marrón que se encontró que no contenía el producto deseado y se desechó. El filtrado transparente de color pardo se agitó rápidamente a temperatura ambiente y luego se acidificó mediante la adición lenta de HCl acuoso concentrado 12M (aproximadamente 2,7 ml) hasta que el pH midió de 2 a 3 mediante papel de pH. Se produjo un precipitado denso durante la adición de ácido. El sólido resultante se recolectó por filtración, se enjuagó con agua desionizada fría y se dejó secar al aire durante la noche, luego se colocó bajo alto vacío durante varias horas para dar ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (6,39 g, 20,8 mmol, rendimiento del 95 %) como un polvo marrón.

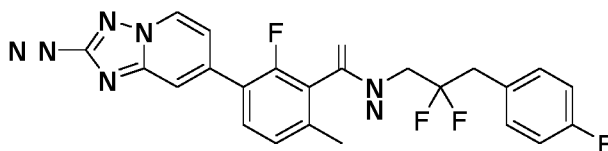
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,54 (d, J=10,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H).

MS ESI m/z 306,80 (M+H)⁺

207: En un vial de 1 dram se combinó ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazol[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (15,3 mg, 0,0500 mmol) con 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil) propan-1-amina, HCl (13,5 mg, 0,0600 mmol) y BOP (25,4 mg, 0,0580 mmol) en DMF (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,0520 ml, 0,300 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla cruda se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 18 % B, 18-58 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil) propil)-2-fluorobenzamida (12,4 mg, 0,0260 mmol, rendimiento del 52 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,76 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,19 (br t, J=8,8 Hz, 2H), 7,05 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,84 - 3,72 (m, 2H).
Faltan dos protones debido al agua.
MS ESI m/z 478,00 (M+H)⁺

Ejemplo 208: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



208A: Ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico: Una solución agitada de ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico (2,00 g, 13,0 mmol) en ácido sulfúrico, 18 M (14,0 ml, 262 mmol) se enfrió en un baño de hielo/acetona a -10 °C. Se colocó un termómetro en la mezcla para controlar la temperatura de la reacción. A la mezcla agitada se añadió por goteo lentamente durante 10 min una mezcla de ácido nítrico (1,08 ml, 15,8 mmol) y ácido sulfúrico (1,00 ml, 18,0 mmol). La adición se controló de manera que la temperatura de la mezcla se mantuviera entre -5 y 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min más y luego se vertió sobre hielo (100 g). Se aisló un sólido blanco de la suspensión resultante mediante filtración. El sólido se enjuagó con agua desionizada helada y se dejó secar al aire durante la noche. El sólido se disolvió en EtOAc (50 ml) y la solución se lavó con agua desionizada (3 x 20 ml) seguido de salmuera (20 ml). La orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (1,94 g, 9,74 mmol, rendimiento del 75 %) como un polvo blanco.

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,19 (t, J=8,6 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H).
MS ESI m/z 197,70 (M-H)⁻

208B: Ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoico: A una solución a temperatura ambiente de ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (1,93 g, 9,69 mmol) en ácido sulfúrico 18 M (10,0 ml, 188 mmol) se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (2,91 g, 10,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se vertió en agua desionizada enfriada con hielo rápidamente agitada (100 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y se filtró para aislar un polvo blanco. El sólido se disolvió en DMF (5 ml) y se cargó en un cartucho Isco Rediseq Gold C18 de 150 g que se preequilibró con disolvente A al 100 %. El material se purificó mediante MPLC de fase inversa (disolvente A = 95 % H₂O, 5 % acetonitrilo, acetato amónico 10 mM; disolvente B = 95 % acetonitrilo, 5 % H₂O, acetato amónico 10 mM; 85 ml/min, gradiente 0-40 % B sobre 8 volúmenes de columna, mantenga 40 % B para 5 volúmenes de columna). El producto eluyó durante el gradiente como una banda muy ancha. Las fracciones de producto limpio se combinaron y se concentraron al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en una mezcla agitada de EtOAc (100 ml) y agua (40 ml) y se añadió HCl acuoso 1 M hasta que se alcanzó un pH = 1, Las dos fases resultantes se separaron, la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoico (1,90 g, 6,83 mmol, rendimiento del 71 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,44 - 3,21 (m, 1H), 2,41 (s, 3H).

208C: Ácido 3-amino-5-bromo-6-fluoro-2-metilbenzoico A una solución del ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metil-5-nitrobenzoico (1,90 g, 6,83 mmol) en MeOH (70 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de amonio (3,66 g, 68,3 mmol) seguido de agua desionizada. (35 ml). La mezcla se calentó a 70 °C y luego se añadió hierro (2,29 g, 41,0 mmol). Después de calentar durante 3,5 h, la mezcla cruda se vertió sobre un lecho de Celite y se eluyó con metanol. La concentración del eluyente al vacío dio un sólido que pareció oscurecerse al permanecer expuesto al aire. El sólido se suspendió en agua desionizada (100 ml) y la suspensión resultante se filtró y el sólido aislado se dejó

secar al aire durante la noche para proporcionar ácido 3-amino-5-bromo-6-fluoro-2-metilbenzoico (1,61 g, 6,48 mmol, rendimiento del 95 %) como un polvo de color marrón. No se realizó ninguna purificación adicional.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,02 - 6,80 (m, 1H), 5,30 - 5,07 (m, 1H), 1,98 (br s, 3H).
MS ESI m/z 247,80, 249,80 (M+H)⁺

208D: Ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico: Una suspensión agitada de ácido 3-amino-5-bromo-6-fluoro-2-metilbenzoico (1,50 g, 6,05 mmol) en AcOH (15 ml) se trató con ácido sulfúrico 18 M (0,672 ml, 12,09 mmol) lo cual causó una suspensión más espesa pero aún agitable. La suspensión se trató a temperatura ambiente por goteo muy lentamente, con agitación, con una solución acuosa concentrada de nitrito de sodio (0,438 g, 6,35 mmol) en 3 ml de agua durante 20 min. Nota: La tasa de adición fue de aproximadamente una gota cada 20 segundos, durante 20 minutos completos. Cualquier velocidad de adición más rápida corría el riesgo de descomposición térmica de la sal de diazonio. La suspensión adquirió un color más rojizo con el tiempo, pero aún permaneció como suspensión. Al final de la adición de NaNO₂, la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La suspensión se añadió de una vez mediante pipeta a una solución agitada de sulfato ferroso heptahidratado (1,68 g, 6,05 mmol) y ácido fosfórico (1,65 ml, 24,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml, 323 mmol). La mezcla resultante efervesció durante la adición, y resultó una solución ligeramente lechosa opaca de color marrón. La mezcla cruda se diluyó hasta 200 ml con agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se volvieron a extraer con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color rojo. El aceite se redisolvió en EtOAc (175 ml) y la solución resultante se lavó con agua (4 x 75 ml) y con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (1,20 g, 5,15 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido rojo/marrón.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).
MS ESI m/z 230,70, 232,60 (M-H)⁻

208E: Clorhidrato del ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico: En atmósfera de nitrógeno se combinó *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,00 g, 2,17 mmol), ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (557 mg, 2,39 mmol) y PdCl₂(dtbpf) (70,8 mg, 0,109 mmol) en dioxano (10 ml) para proporcionar una solución marrón. La solución se trató rápidamente con fosfato de potasio, acuoso 2 M (4,34 ml, 8,69 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando gas nitrógeno durante 10 min mientras se agitaba rápidamente. La solución se calentó a 60 °C durante 8 horas. La mezcla se hizo ácida por la adición lenta de ácido clorhídrico, acuoso 3 M (5,79 ml, 17,4 mmol) con agitación. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). A la mezcla se añadió cloruro de sodio sólido para saturar la fase acuosa con salmuera. Se agitó la mezcla y se separaron las fases. La orgánica se lavó dos veces más con salmuera (2 x 10 ml). La orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, luego la mezcla se concentró al vacío hasta un residuo de color marrón oscuro. El residuo se disolvió en DCM mínimo y se cargó en un cartucho de sílice de 120 g preequilibrado con DCM. Gradiente de elución, DCM al 100 % (disolvente A) a disolvente B al 60 % (disolvente B = EtOAc con ácido acético al 1 %) sobre 12 volúmenes de columna, mantener 60 % B para 3 volúmenes de columna. Se consiguió la separación de los productos *N,N*-bis-Boc y *N*-mono-Boc deseados. Las fracciones del producto *N,N*-bis-Boc y *N*-mono-Boc se combinaron en un matraz y se concentraron al vacío hasta aproximadamente 80 ml. El residuo se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua desionizada (4 x 40 ml) para eliminar el ácido acético, luego la orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido vídrio de color marrón. El sólido se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) y la solución se trató con cloruro de hidrógeno, 4 M en dioxano (10,9 ml, 43,4 mmol) durante 48 horas. Luego la mezcla cruda se concentró bajo una corriente de nitrógeno para producir ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico, clorhidrato (0,684 g, cuantitativo, pureza máxima del 90 %) como un polvo blancuzco.

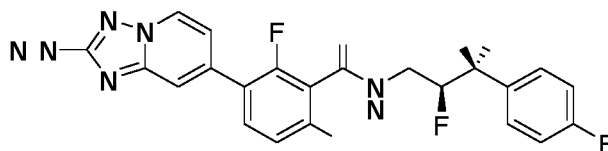
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,21 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).
MS ESI m/z 286,85 (M+H)⁺

208: En un vial de 1 dram se combinó ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico, HCl (17,9 mg, 0,0500 mmol) con 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil) propan-1-amina, HCl (13,5 mg, 0,0600 mmol) y BOP (25,4 mg, 0,0580 mmol) en DMF (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,0520 ml, 0,300 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla cruda se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 16 % B, 16-56 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (14,3 mg, 0,0312 mmol, rendimiento del 63 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (t, J=6,1 Hz, 1H), 8,62 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37 (t, J=6,6 Hz, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,05 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,28 - 5,89 (m, 2H), 3,84 - 3,73 (m, 2H), 2,33 (s,

3H). Faltan dos protones, posiblemente oscurecidos por un gran pico de agua.
MS ESI m/z 458,10 (M+H)⁺

Ejemplo 209: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butil)benzamida



209A: 2-Fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanoato de etilo: Una mezcla de 2-bromo-2-fluoroacetato de etilo (20,8 ml, 176 mmol), 1-(4-fluorofenil)etan-1-ona (7,09 ml, 58,6 mmol), hierro (9,82 g, 176 mmol) y yodo (2,98 g, 11,7 mmol) en THF (117 ml) se calentó a 60 °C durante 12 horas. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se evaporó al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % / hexanos para proporcionar 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanoato de etilo (9,5 g, 39 mmol, 66 % de rendimiento) como aceite amarillo. Este material era una mezcla de 4 isómeros.

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,56 - 7,44 (m, 4H), 7,14 - 6,98 (m, 4H), 5,08 - 4,73 (m, 2H), 4,24 - 3,97 (m, 4H), 3,54 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 6H), 1,23 - 1,04 (m, 6H).

209B: mezcla racémica de (2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida y (2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida y mezcla racémica de (2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida y (2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida: Una mezcla de 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanoato de etilo (4,00 g, 16,4 mmol) y amoniaco, solución 7 M en metanol (11,7 ml, 82,0 mmol) y MeOH (32,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Sunfire C18 (partículas 10 μM, 50x300 mm) eluyendo con B al 0-100 % (Disolvente A: 95 % de agua/5 % de acetonitrilo/10 mM de acetato de amonio, Disolvente B: 5 % de agua/95 % de acetonitrilo/10 mM de acetato de amonio) durante 30 min para dar dos materiales separados. El primer pico de producto en eluir de la purificación de fase inversa proporcionó una mezcla racémica de (2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida y (2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida (0,920 g, 4,28 mmol, rendimiento del 26 %) como un sólido blanco después de la concentración al vacío. La estereoquímica de este material se determinó mediante cristalografía de rayos X.

¹H RMN (500 MHz, METANOL-d4) δ 7,55 (dd, J=7,7, 5,4 Hz, 2H), 7,13 - 6,95 (m, 2H), 5,15 - 5,14 (m, 1H), 4,83 (1H, d, J = 50 Hz), 1,68 (d, J=1,7 Hz, 3H).
MS ESI m/z 213,85 (M-H)⁻

El segundo pico de producto que eluyó de la purificación de fase inversa proporcionó una mezcla racémica de (2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida y (2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida (0,520 g, 2,42 mmol, rendimiento del 15 %) como un sólido blanco. La estereoquímica de este material se determinó mediante cristalografía de rayos X.

¹H RMN (500 MHz, cloroFORMO-d) δ 7,47 (br dd, J=7,3, 5,3 Hz, 2H), 7,04 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,22 - 6,02 (m, 1H), 5,52 - 5,27 (m, 1H), 4,95 (1H, d, J = 50 Hz), 4,90 (1H, s), 1,71 (d, J=2,0 Hz, 3H).
MS ESI m/z 213,85 (M-H)⁻

209C: Separación quiral de (2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida y (2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida: La mezcla racémica de (2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida y (2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida (520 mg total, 2,42 mmol) se resolvió en enantiómeros individuales mediante SFC quiral con las siguientes condiciones: instrumento: Waters MGM Prep 150 SFC; Columna: IA quiral, 30 x 250 mm, partículas de 5 micrones; Fase móvil: 88 % de CO₂, MeOH AL 12 % ; Tasa de flujo: 85 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: Inyecciones de 1,2 ml de 520 mg disueltos en 13 ml de MeOH-ACN. El primer pico que eluyó con estas condiciones proporcionó (2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida (190 mg, 0,883 mmol, 37 % de rendimiento). La estereoquímica absoluta de este material se determinó mediante cristalografía de rayos X.

El segundo pico que eluyó de la separación de SFC quiral dio (2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida (198 mg, 0,920 mmol, 38 % de rendimiento).

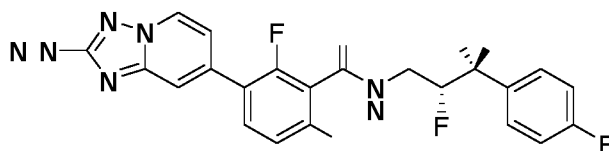
209D: (2S,3S)-4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol: En atmósfera de nitrógeno en un matraz provisto de un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética, una solución de (2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)butanamida (177 mg, 0,822 mmol) en THF (41 ml) se trató con una solución de complejo de sulfuro de dimetil

borano, 2,0 M en THF (1,65 ml, 3,29 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante la noche. Mientras aún se calentaba, la reacción se inactivó mediante la adición lenta por goteo de metanol (PRECAUCIÓN ... se requiere la adición por goteo) a través de la parte superior del condensador de reflujo que provocó una efervescencia vigorosa y el calentamiento de la mezcla hasta el punto de ebullición o cerca del mismo. La efervescencia vigorosa cesó después de agregar aproximadamente 0,3 ml. Se añadió un total de 2 ml de MeOH. La mezcla se calentó durante 30 min más. El disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite espeso transparente e incoloro. Se añadió más metanol (50 ml) y la mezcla se concentró de nuevo al vacío. El azeótropo de metanol se repitió una vez más y el residuo se concentró al vacío para proporcionar (2S,3S)-4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol crudo (246 mg, > 100 % rendimiento) que se usó sin purificación adicional directamente en el siguiente paso. Se asumió un rendimiento cuantitativo con una pureza del material crudo de aproximadamente el 67 % por peso.
MS ESI m/z 201,85 (M+H)⁺

209: En un vial de 1 dram se combinó ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (21 mg, 0,068 mmol) con (2S,3S)-4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil) butan-2-ol (29 mg, 0,096 mmol) y BOP (33 mg, 0,075 mmol) en DMF (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,060 ml, 0,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción cruda se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 11 % B, 11-51 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxibutil)benzamida (23,7 mg, 0,0483 mmol, 71 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (t, J=5,7 Hz, 1H), 8,62 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 4H), 7,18 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,03 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,68 - 4,51 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 1,56 (s, 3H).
MS ESI m/z 490,00 (M+H)⁺

Ejemplo 210: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxibutil)benzamida

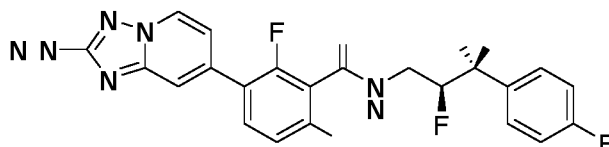


210A: (2R,3R)-4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol: En atmósfera de nitrógeno en un matraz provisto de un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética, una solución de (2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida (195 mg, 0,906 mmol) en THF (4,5 ml) se trató con una solución de complejo de sulfuro de dimetil borano, 2,0 M en THF (1,81 ml, 3,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante la noche. Mientras aún se calentaba, la reacción se inactivó mediante la adición lenta por goteo de metanol (PRECAUCIÓN ... se requiere la adición por goteo) a través de la parte superior del condensador de reflujo que provocó una efervescencia vigorosa y el calentamiento de la mezcla hasta el punto de ebullición o cerca del mismo. La efervescencia vigorosa cesó después de agregar aproximadamente 0,3 ml. Se añadió un total de 2 ml de MeOH. La mezcla se calentó durante 30 min más. El disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite espeso transparente e incoloro. Se añadió más metanol (50 ml) y la mezcla se concentró de nuevo al vacío. El azeótropo de metanol se repitió una vez más y el residuo se concentró al vacío para proporcionar (2R,3R)-4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol crudo (271 mg, > 100 % rendimiento) como un semisólido blancuzco que se usó sin purificación adicional directamente en el siguiente paso. Se asumió un rendimiento cuantitativo con una pureza del material crudo de aproximadamente el 67 % por peso.
MS ESI m/z 201,90 (M+H)⁺

210: En un vial de 1 dram se combinó ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (21 mg, 0,068 mmol) con (2R,3R)-4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil) butan-2-ol (29 mg, 0,096 mmol) y BOP (33 mg, 0,075 mmol) en DMF (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,060 ml, 0,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción cruda se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 11 % B, 11-51 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxibutil)benzamida (25,4 mg, 0,0518 mmol, 76 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,93 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 4H), 7,18 (t, J=8,3 Hz, 2H), 7,03 (br d, J=7,2 Hz, 1H), 6,14 - 6,05 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,70 - 4,48 (m, 1H), 3,78 - 3,64 (m, 1H), 3,04 - 2,83 (m, 1H), 1,56 (s, 3H).
MS ESI m/z 490,00 (M+H)⁺

5 **Ejemplo 211:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitul)benzamida



10 **211A:** Separación quiral de (2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitul)benzamida y (2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitul)benzamida: La mezcla racémica de (2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitul)benzamida y (2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitul)benzamida (922 mg total, 4,28 mmol) se resolvió en enantiómeros individuales mediante SFC quiral con las siguientes condiciones: Instrumento: PIC Prep SFC; Columna: IA quiral, 21 x 250 mm, partículas de 5 micrones; Fase móvil: 85 % de CO₂, MeOH AL 15 %; Tasa de flujo: 45 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: Inyecciones de 0,6 ml de 922 mg disueltos en 10 ml de MeOH. El primer pico que eluyó con estas condiciones proporcionó (2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitul)benzamida (250 mg, 1,16 mmol, 27 % de rendimiento). La estereoquímica absoluta de este material se determinó mediante cristalografía de rayos X.

20 El segundo pico que eluyó de la separación de SFC quiral dio (2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitul)benzamida (245 mg, 1,14 mmol, 27 % de rendimiento).

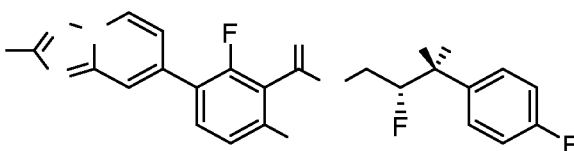
25 **211B:** (2R,3S)-4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol: En atmósfera de nitrógeno en un matraz provisto de un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética, una solución de (2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitul)benzamida (319 mg, 1,48 mmol) en THF (7,4 ml) se trató con una solución de complejo de sulfuro de dimetil borano, 2,0 M en THF (2,97 ml, 5,93 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 4,5 horas. Mientras aún se calentaba, la reacción se inactivó mediante la adición lenta por goteo de metanol (PRECAUCIÓN ... se requiere la adición por goteo) a través de la parte superior del condensador de reflujo que provocó una efervescencia vigorosa y el calentamiento de la mezcla hasta el punto de ebullición o cerca del mismo. Se añadió un total de 15 ml de MeOH.
30 El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite espeso transparente e incoloro. Se añadió más metanol (50 ml) y la mezcla se concentró de nuevo al vacío. El azeótropo de metanol se repitió una vez más y el residuo se concentró al vacío para proporcionar (2R,3S)-4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol crudo (348 mg, > 100 % rendimiento) que se usó sin purificación adicional directamente en el siguiente paso. Se asumió un rendimiento cuantitativo con una pureza del material crudo de aproximadamente el 85 % por peso.

35 MS ESI m/z 201,95 (M+H)⁺

40 **211:** En un vial de 1 dram se combinó ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (21 mg, 0,068 mmol) con (2R,3S)-4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil) butan-2-ol (23 mg, 0,096 mmol) y BOP (33 mg, 0,075 mmol) en DMF (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,060 ml, 0,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción cruda se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 11 % B, 11-51 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitul)benzamida (34,5 mg, 0,0680 mmol, cuantitativo).

50 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 4H), 7,18 (t, J=8,6 Hz, 2H), 7,02 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,75 - 5,57 (m, 1H), 4,72 - 4,56 (m, 1H), 1,55 (s, 3H). Faltan dos protones debido a un gran pico de agua.
MS ESI m/z 490,00 (M+H)⁺

55 **Ejemplo 212:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitul)benzamida



212A: (2*S*,3*R*)-4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol: En atmósfera de nitrógeno en un matraz provisto de un condensador de reflujo y una barra de agitación magnética, una solución de (2*S*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida (403 mg, 1,87 mmol) en THF (9,4 ml) se trató con una solución de complejo de sulfuro de dimetil borano, 2,0 M en THF (3,75 ml, 7,49 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 4,5 horas. Mientras aún se calentaba, la reacción se inactivó mediante la adición lenta por goteo de metanol (PRECAUCIÓN ... se requiere la adición por goteo) a través de la parte superior del condensador de reflujo que provocó una efervescencia vigorosa y el calentamiento de la mezcla hasta el punto de ebullición o cerca del mismo. Se añadió un total de 15 ml de MeOH. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite espeso transparente e incoloro. Se añadió más metanol (50 ml) y la mezcla se concentró de nuevo al vacío. El azeótropo de metanol se repitió una vez más y el residuo se concentró al vacío para dar (2*S*,3*R*)-4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol crudo (367 mg, 1,82 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite espeso de color pardo claro que se usó sin purificación adicional directamente en el siguiente paso.

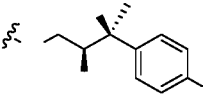
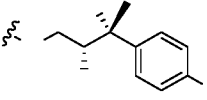
MS ESI m/z 201,85 (M+H)⁺

212: En un vial de 1 dram se combinó ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (21 mg, 0,068 mmol) con (2*S*,3*R*)-4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol (19,3 mg, 0,0960 mmol) y BOP (33 mg, 0,075 mmol) en DMF (1 ml), seguido de la adición de DIPEA (0,060 ml, 0,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción cruda se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 11 % B, 11-51 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((2*R*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil)benzamida (30,1 mg, 0,0614 mmol, 90 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (t, J=5,7 Hz, 1H), 8,62 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=7,7, 5,4 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,02 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,10 - 6,06 (m, 2H), 5,72 - 5,61 (m, 1H), 4,71 - 4,57 (m, 1H), 1,55 (s, 3H). Faltan dos protones debido a un gran pico de agua.

MS ESI m/z 490,00 (M+H)⁺

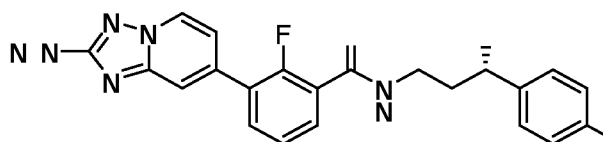
Tabla 14: Los compuestos de la Tabla 14 se prepararon mediante los mismos métodos descritos para las preparaciones de los ejemplos **209**, **210**, **211** y **212**, respectivamente. En cada caso, se sustituyó el ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(metil-d₃)benzoico en su lugar de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico en la etapa final.

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
213	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil)-6-(metil-d ₃)benzamida		473,0	8,71 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,60 (dd, J=7,0, 3,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 4H), 7,25 - 7,12 (m, 3H), 7,02 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,04 (br d, J=3,6 Hz, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,73 - 4,50 (m, 1H), 3,75 - 3,56 (m, 1H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 1,57 (br s, 3H)
214	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil)-6-(metil-d ₃)benzamida		473,1	8,71 (t, J=5,7 Hz, 1H), 8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 3H), 7,02 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,09 - 5,99 (m, 2H), 5,73 - 5,70 (m, 1H), 4,72 - 4,50 (m, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 1H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 1,56 (s, 3H)

(continuación)

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
215	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxibutil)-6-(metil-d ₃)benzamida		473,0	8,67 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,1 Hz, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 3H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,12 - 6,00 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 4,75 - 4,58 (m, 1H), 1,55 (s, 3H). Faltan dos protones debido al pico.
216	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxibutil)-6-(metil-d ₃)benzamida		473,0	8,67 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,3 Hz, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 3H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,12 - 6,00 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,75 - 4,58 (m, 1H), 1,55 (s, 3H). Faltan dos protones debido al pico.

Ejemplo 217: (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2-fluorobenzamida



5

217A: Ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoico: A una solución de ácido (2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)borónico (496 mg, 2,79 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió ácido 3-bromo-2-fluorobenzoico (565 mg, 2,58 mmol) y paladio dicloruro de 1,1'-bis (di-terc-butilfosfino)ferroceno (84,0 mg, 0,129 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min. Se añadió rápidamente K₃PO₄ (a) 2 M (3,87 ml, 7,74 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con 50 ml de fosfato de potasio acuoso 1,5 M y se lavó con EtOAc (1 x 10 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 6 N, después de lo cual el producto precipitó de la solución. El producto se recolectó por filtración y se secó para proporcionar ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoico (497 mg, 1,3 mmol, rendimiento del 71 %) como un sólido de color canela.

10

15

217: Una mezcla de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoico (22 mg, 0,081 mmol), BOP (53,6 mg, 0,121 mmol), (S)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol (7,80 mg, 0,042 mmol) y base de Hunig (0,071 ml, 0,404 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a 44 °C durante la noche. La mezcla se diluyó hasta 2 ml con metanol y luego se filtró. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 11 % B, 11-51 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2-fluorobenzamida (22,1 mg, 0,050 mmol, 62 % de rendimiento).

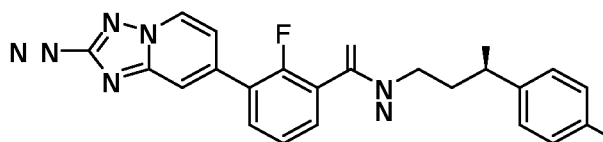
20

25

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,52 - 8,39 (m, 1H), 7,74 (br t, J=7,5 Hz, 1H), 7,62 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 5H), 7,08 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,22 - 6,03 (m, 1H), 4,67 (br s, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,41 - 3,24 (m, 1H), 1,84 (q, J=6,8 Hz, 2H) [NH₂ los protones no se observan].
MS ESI m/z 297,3 (M+H)⁺

30

Ejemplo 218: (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2-fluorobenzamida

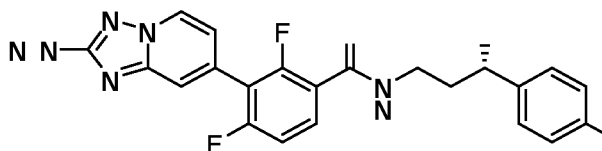


35

Una mezcla de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluorobenzoico (20 mg, 0,073 mmol), BOP (48,7 mg, 0,110 mmol), (*R*)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol, HCl (20,4 mg, 0,0920 mmol) y base de Hunig (20,4 mg, 0,0920 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 44 °C durante la noche. LCMS indicó reacción completa. La mezcla se diluyó hasta 2 ml con metanol y luego se filtró. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10 % B, 10-46 % B durante 28 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (*R*)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida (17,0 mg, 0,039 mmol, 53 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,73 (br t, J=7,1 Hz, 1H), 7,62 (br t, J=6,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 5H), 7,08 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,46 (br d, J=4,5 Hz, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 1H), 3,41 - 3,21 (m, 1H), 1,84 (q, J=6,8 Hz, 2H).
MS ESI m/z 440,03 (M+H)⁺

Ejemplo 219: (*S*)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2,4-difluorobenzamida



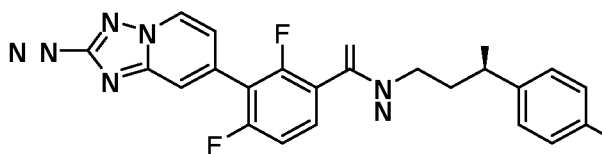
219A: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-difluorobenzoato de metilo: A una solución de ácido (2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)borónico (247 mg, 1,39 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió 3-cloro-2,4-difluorobenzoato de metilo (265 mg, 1,28 mmol) y dicloruro paladio de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno (42 mg, 0,064 mmol) y la mezcla se desgasificó burbujando nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min. Se añadió rápidamente K₃PO₄ (acuoso) 2 M (1,92 ml, 3,85 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 min. LCMS indicó que la reacción se completó. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró sobre Celite, luego se purificó mediante una columna de sílice de 24 g, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos y luego con MeOH al 0-10 % en DCM para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-difluorobenzoato de metilo (390 mg, 1,15 mmol, rendimiento del 90 %).
MS ESI m/z 305,1 (M+H)⁺

219B: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-difluorobenzoato de metilo: A una solución de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2,4-difluorobenzoato de metilo (390 mg, 1,28 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió unas gotas de metanol a una solución de monohidrido hidróxido de litio (64,5 mg, 1,54 mmol) en 0,5 ml de agua. La mezcla se calentó a 55 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta un sólido. El material crudo se usó tal cual en etapas posteriores sin purificación adicional.
MS ESI m/z 291,0 (M+H)⁺

219: Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-difluorobenzoato de litio (22 mg, 0,076 mmol), BOP (50,3 mg, 0,114 mmol), (*S*)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol (7,8 mg, 0,042 mmol) y base de Hunig (0,066 ml, 0,38 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a 44 °C durante la noche. LCMS indicó reacción completa. La mezcla se diluyó hasta 2 ml con metanol y luego se filtró. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 12 % B, 12-52 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (*S*)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2,4-difluorobenzamida (10,1 mg, 0,022 mmol, 29 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,41 (br s, 1H), 7,82 - 7,62 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 4H), 6,98 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,67 (br s, 1H), 3,33 (br s, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,84 (br d, J=6,7 Hz, 2H).
MS ESI m/z 458,3 (M+H)⁺

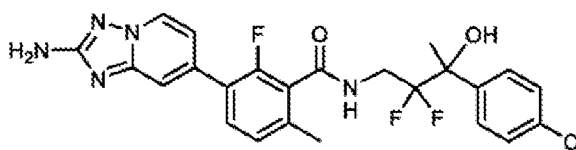
Ejemplo 220: (*R*)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2,4-difluorobenzamida



Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-difluorobenzoato de litio (22 mg, 0,076 mmol), BOP (50,3 mg, 0,114 mmol), (R)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol (7,8 mg, 0,042 mmol) y base de Hunig (0,066 ml, 0,38 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a 44 °C durante la noche. LCMS indicó reacción completa. La mezcla se diluyó hasta 2 ml con metanol y luego se filtró. El material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 12 % B, 12-52 % B durante 23 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil)-2,4-difluorobenzamida (9,3 mg, 0,020 mmol, 27 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,40 (br s, 1H), 7,80 - 7,62 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 4H), 6,98 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,66 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 3,43 - 2,85 (m, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,83 (br d, J=6,7 Hz, 2H).
MS ESI m/z 458,01 (M+H)⁺

Ejemplo 221: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



enantiómero 1

221A: 2,2-Difluoro-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropilanoato de etilo:

221A Método 1: Una mezcla de hierro (1,08 g, 19,4 mmol), 1-(4-clorofenil)etan-1-ona (0,839 ml, 6,47 mmol), 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2,49 ml, 19,4 mmol), y yodo (0,328 g, 1,29 mmol) en THF (13 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min y se agitó vigorosamente a 70 °C durante 24 horas. Se añadió más 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,829 ml, 6,47 mmol) y hierro (0,361 g, 6,47 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y se agitó vigorosamente a 70 °C durante 24 horas. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en un cartucho de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropilanoato de etilo (1,15 g, 4,13 mmol, rendimiento del 64 %) como un aceite.

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,47 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,7 Hz, 2H), 4,20 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,18 (t, J=7,2 Hz, 3H).

221A Método 2: A una mezcla en agitación de 1-(4-clorofenil)etan-1-ona (1,50 g, 9,70 mmol) y polvo de indio (1,67 g, 14,6 mmol) en THF (20 ml) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2,95 g, 14, Mmol) por goteo. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 60 °C durante 12 horas. La reacción se inactivó con HCl acuoso 1 N (10 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y el sólido se filtró. Se separaron las capas del filtrado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera. (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en un cartucho de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30 % en hexano. Las fracciones que contenían el producto esperado se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropilanoato de etilo (2,25 g, 8,07 mmol, rendimiento del 83 %) como un aceite.

¹H RMN (400 MHz, cloroFORM-d) δ 7,47 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 4,20 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,73 (t, J=1,5 Hz, 3H), 1,18 (t, J=7,2 Hz, 3H).

221B: 3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropilnamida: A una solución de 3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropilanoato de etilo (4,84 g, 17,4 mmol) en MeOH (80 ml) a 0 °C se añadió amoníaco (7 M en MeOH) (9,92 ml, 69,5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se

concentró bajo presión reducida y luego se secó al vacío durante la noche para proporcionar 3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiбутanamida cruda (4,4 g, 17,7 mmol, rendimiento del 96 %) como un sólido que se usó tal cual en el siguiente paso sin purificación.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,78 (br s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,51 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 1,65 (s, 3H).
MS ESI m/z 247,9 (M-H)⁺

- 10 **221C:** 4-amino-2-(4-clorofenil)-3,3-difluorobutan-2-ol: A una solución de 3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiбутanamida (1,03 g, 4,13 mmol) en THF (20 ml) se añadió LAH (2 M en THF) (3,09 ml, 6,19 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió más LAH (2 M en THF) (1,03 ml, 2,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con éter (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió agua (0,3 ml) seguida de NaOH acuoso al 15 % (0,3 ml) y agua (0,9 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadió MgSO_4 anhidro y la suspensión se agitó durante 15 min y luego se filtró para eliminar las sales. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-amino-2-(4-clorofenil)-3,3-difluorobutan-2-ol crudo (832 mg, 3,53 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite viscoso que se usó tal cual en etapas posteriores sin purificación.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 1,64 (s, 3H).
MS ESI m/z 236,0 (M+H)⁺

- 25 **221D:** Ácido *N,N*-bis-Boc-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico y ácido *N*-Boc-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico: Una mezcla de *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridina (254 mg, 0,552 mmol), ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (117 mg, 0,502 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (16,4 mg, 0,0250 mmol) y K_3PO_4 (2M ac) (0,753 ml, 1,51 mmol) en dioxano (3 ml) se purgó con N_2 y se agitó a 80 °C durante 2 horas. La reacción de la mezcla fue concentrada a baja presión. El residuo fue triturado con Et_2O (20 ml). El sólido se recolectó por filtración, se disolvió en H_2O (20 ml) y se acidificó a $\text{pH} \sim 2$ by 1N acuoso HCl. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con H_2O (2 x 10 ml) y se secó bajo al vacío para proporcionar una mezcla cruda de ácido *N,N*-bis-Boc-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*] piridin-7-il)-2-fluoro-6- metilbenzoico y ácido *N*-Boc-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (218 mg, 0,448 mmol, rendimiento del 89 %) como un sólido, que se usó tal cual en las etapas posteriores sin purificación adicional.
MS ESI m/z 487,1 (M+H)⁺ y 386,9 (M+H)⁺

- 35 **221E:** Ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico: A una mezcla de ácido *N,N*-bis-Boc-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico y ácido *N*-Boc-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (218 mg, 0,448 mmol) en DCM (4 ml) se añadió TFA (1,04 ml, 13,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 3-(2-amino [1,2,4] triazolo[1,5-*a*] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico crudo, 2 TFA (213 mg, 0,414 mmol, rendimiento del 92 %) como un sólido, el cual se usó tal cual en las etapas posteriores sin purificación adicional.
MS ESI m/z 287,2 (M+H)⁺

- 45 **221F:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida: Una solución de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*] piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico crudo, 2 TFA (51,4 mg, 0,100 mmol), 4-amino-2-(4-clorofenil)-3,3-difluorobutan-2-ol (23,6 mg, 0,100 mmol), BOP (66,3 mg, 0,150 mmol) y DIPEA (0,175 ml, 0,999 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más 4-amino-2-(4-clorofenil)-3,3-difluorobutan-2-ol (23,6 mg, 0,100 mmol). La reacción continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el material crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 22 % B, 22-62 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida racémica (17,2 mg, 0,034 mmol, 34 % de rendimiento).

- 60 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,81 (br t, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 3H), 7,47 - 7,42 (m, 3H), 7,20 (br d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,01 (br d, $J=6,7$ Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,04 - 3,84 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,62 (s, 3H).
MS ESI m/z 504,2 (M+H)⁺

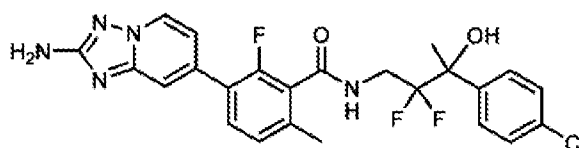
- 65 **221:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1: 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida racémica se separó en estereoisómeros individuales mediante cromatografía

quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: Cl quirál 21 x 250 mm. 5 micrones; Fase móvil: 75 % CO₂/25 % MeOH p/0,1 % DEA; Condiciones de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 1 ml, 17 mg disueltos en 3 ml de MeOH. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxitil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1 (4,9 mg, 0,010 mmol, rendimiento del 9 %) como el primer isómero eluyente de la separación por SFC quirál. No se determinó la estereoquímica relativa y absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 3H), 7,46 - 7,40 (m, 3H), 7,19 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,02 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,00 - 3,84 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).

MS ESI m/z 504,1 (M+H)⁺

Ejemplo 222: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxitil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



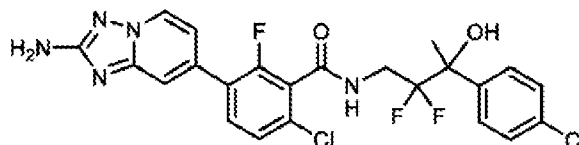
enantiómero 2

3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxitil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2 (4, mg, 0,10 mmol, rendimiento del 9 %) se obtuvo como el segundo isómero de elución de la purificación quirál por SFC descrita para el ejemplo 221. No se determinó la estereoquímica relativa y absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (br t, J=5,8 Hz, 1H), 8,57 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 3H), 7,19 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,01 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,00 - 3,84 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,62 (s, 3H).

MS ESI m/z 504,2 (M+H)⁺

Ejemplo 223: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxitil)-2-fluorobenzamida



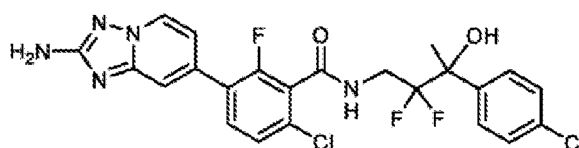
enantiómero 1

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 221, sustituyendo ácido 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzoico por ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico en el paso 221D, para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxitil)-2-fluorobenzamida enantiómero 1 (5,4 mg, 0,010 mmol, rendimiento del 10 %) como el primer isómero eluyente de la separación por SFC quirál. No se determinó la estereoquímica relativa y absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (br t, J=6,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J=6,4 Hz, 2H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,02 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,99 - 3,86 (m, 1H), 1,62 (s, 3H).

MS ESI m/z 524,2 (M+H)⁺

Ejemplo 224: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxitil)-2-fluorobenzamida



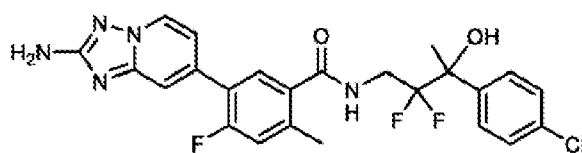
enantiómero 2

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita por ejemplo **222** para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-butil)-2-fluorobenzamida enantiómero 2 (5,3 mg, 0,010 mmol, rendimiento del 10 %) como el segundo isómero eluyente de la separación quiral SFC. No se determinó la estereoquímica relativa y absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,71 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J=6,6 Hz, 2H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,02 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 3,99 - 3,86 (m, 1H), 1,62 (s, 3H).

MS ESI m/z 524,1 (M+H)⁺

Ejemplo 225: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-butil)-4-fluoro-2-metilbenzamida



enantiómero 1

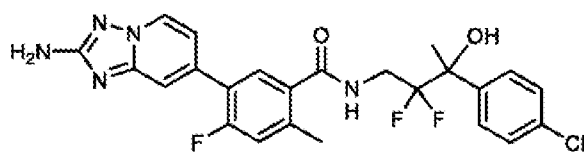
225A: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-butil)-4-fluoro-2-metilbenzamida: El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el **Ejemplo 1**, sustituyendo 4-amino-2-(4-clorofenil)-3,3-difluorobutan-2-ol por (S)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol, HCl en el paso final, para producir 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-butil)-4-fluoro-2-metilbenzamida (59 mg, 0,117 mmol, 47 % de rendimiento).

225: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-butil)-4-fluoro-2-metilbenzamida racémica se separó mediante cromatografía quiral SFC con las siguientes condiciones: Columna: Cl quiral 21 x 250 mm. 5 micrones; Fase móvil: 70 % CO₂/30 % MeOH p/0,1 % DEA; Condiciones de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 1 ml, 59 mg disueltos en 3 ml de MeOH. Así, se obtuvo 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-butil)-4-fluoro-2-metilbenzamida enantiómero 1 (19,6 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 16 %) como el primer isómero eluyente de la separación por SFC quiral. No se determinó la estereoquímica relativa y absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,54 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 7,58 (br d, J=8,5 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,26 (d, J=11,9 Hz, 1H), 7,07 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 3,98 - 3,83 (m, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,62 (s, 3H).

MS ESI m/z 504,0 (M+H)⁺

Ejemplo 226: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-butil)-4-fluoro-2-metilbenzamida



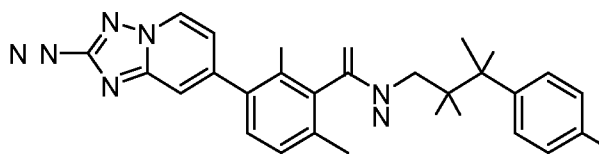
enantiómero 2

5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxi-butil)-4-fluoro-2-metilbenzamida enantiómero 2 (21,7 mg, 0,043 mmol, 17 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero de elución de la purificación quiral por SFC descrita para el ejemplo 225, No se determinó la estereoquímica relativa y absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,54 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 7,58 (br d, J=8,9 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,26 (d, J=11,9 Hz, 1H), 7,07 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 3,98 - 3,83 (m, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,62 (s, 3H).

MS ESI m/z 504,0 (M+H)⁺

Ejemplo 227: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



227A: 2,2-Difluoro-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanoato de etilo: A una suspensión de 1-(4-(trifluorometil) fenil) etan-1-ona (5,5 g, 29,2 mmol) y polvo de indio (5,03 g, 43,8 mmol) en THF (60 ml) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (1,62 ml, 43,8 mmol) por goteo con una jeringa. La suspensión se agitó vigorosamente a 60 °C durante 12 horas. La mezcla cambió a naranja-rojo-marrón-gris en 5-10 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se inactivó con 30 ml de HCl 1 N y se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/Hexano. Las fracciones que contenían el producto esperado se concentraron al vacío para proporcionar 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil) fenil)butanoato de etilo (5,39 g, rendimiento del 55 %) como un aceite viscoso.

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 7,71 - 7,61 (m, 4H), 4,19 (qd, J=7,2, 1,0 Hz, 2H), 1,79 - 1,75 (m, 3H), 1,15 (t, J=7,1 Hz, 3H).

227B: 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanamida: A una solución de 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil) fenil)butanoato de etilo (5,84 g, 18,70 mmol) en MeOH (80 ml) a 0 °C se añadió amoníaco (7 M en MeOH) (10,69 ml, 74,8 mmol). La solución naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se secó al vacío durante la noche para proporcionar 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanamida cruda (5,23 g, rendimiento del 96 %) como un sólido que se usó tal cual en el siguiente paso sin purificación.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80 (br s, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 4H), 7,70 (br s, 1H), 6,36 (s, 1H), 1,69 (s, 3H).
MS ESI *m/z* 281,8 (M+H)⁺

227C: 4-amino-3,3-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol: A un matraz de fondo redondo de 500 ml lleno de nitrógeno se añadió una solución de 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butanamida (5,2 g, 18,36 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió por goteo LAH (2 M en THF) (18,36 ml, 36,7 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, luego a temperatura ambiente durante la noche. La LC/MS mostró una reacción incompleta, pero la reacción se remató. La reacción se diluyó con éter (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente agua (1,4 ml) seguido de hidróxido de sodio acuoso al 15 % (1,4 ml), agua (3 x 4 ml), luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadió sulfato de magnesio anhidro y la mezcla se agitó durante 15 min, luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna en un cartucho de columna de gel de sílice ISCO de 24 g eluyendo con EtOAc al 20-100%/Hexano sobre 10 CV con ELSD. Las fracciones que contenían el producto esperado se recolectaron y concentraron al vacío para proporcionar 4-amino-3,3-difluoro-2-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ol (1,06 g, 3,94 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido.

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORM-*d*) δ 7,74 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 1H), 1,70 - 1,68 (m, 3H).

227D: 3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida: A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió una solución de ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (400 mg, 1,716 mmol) y 4-amino-3,3-difluoro-2-(4-(trifluorometil) fenil)butan-2-ol (462 mg, 1,716 mmol) en DCM (15 ml). A esto se añadió BOP (911 mg, 2,060 mmol) y DIPEA (1,499 ml, 8,58 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml), se lavó con H₂O (30 ml) seguido de salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna en un cartucho de columna de gel de sílice ISCO de 40 g eluyendo con EtOAc al 0-50 % /Hexano durante 15 CV. Las fracciones que contenían el producto esperado se recolectaron y concentraron al vacío y se secaron adicionalmente a alto vacío para proporcionar 3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil) fenil)butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (772 mg, 1,59 mmol, rendimiento del 93 %) como un sólido.

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,74 (s, 2H), 7,67 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,47 (dd, J=8,2, 7,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,00 (br s, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

227E: 6-metil-N-(2,2-difluoro-3-(4-trifluorometilfenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-3-(2-(bis-boc-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)benzamida: A un recipiente a presión resellable de 15 ml se añadió una mezcla de N, N-Bis-Boc-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (120 mg, 0,261 mmol), 3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (126 mg, 0,261 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12,77 mg, 0,016 mmol) y K₃PO₄ (2M ac) (0,391 ml, 0,782 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo seco - acetona y se agitó. La mezcla se sometió al vacío/purgado con ciclos de

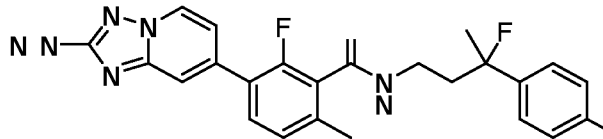
N₂ tres veces. Se selló el recipiente y se agitó la mezcla a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con H₂O (2x30 ml) seguido de salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando el sistema Biotage (columna de gel de sílice ISCO de 12 g; 30-70 % (12 CV), EtOAc/Hexano). Las fracciones que contenían el producto esperado se recolectaron y concentraron al vacío para proporcionar 6-metil-N-(2,2-difluoro-3-(4-trifluorometilfenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-3-(2-(bis-boc-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)benzamida (174 mg, 0,236 mmol, rendimiento del 90 %) como un sólido.

¹H RMN (600 MHz, cloroFORM-d) δ 8,57 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 7,67 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,44 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,22 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,11 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,49 (s, 18H).

227: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida: A una solución de 6-metil-N-(2,2-difluoro-3-(4-trifluorometilfenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-3-(2-(bis-boc-amino)-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)benzamida (170 mg, 0,230 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano) (0,576 ml, 2,304 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto precipitó, la mezcla de reacción se convirtió en suspensión. LC/MS mostró que la reacción estaba incompleta, por lo que la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. LC/MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DMF y se filtró. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa usando una columna XBridge C18 eluyendo con acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 63-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil) butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (58,3 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 47 %) como un sólido.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (t, J=6,3 Hz, 1H), 8,62 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,77 - 7,74 (m, 2H), 7,58 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).
MS ESI m/z 538,2 (M+H)⁺

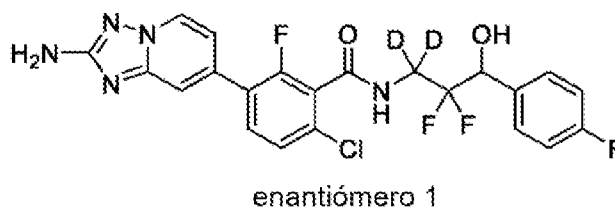
Ejemplo 228: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-fluorobutil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



Se cargó un vial de reacción de 8 ml con una barra de agitación y 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (21 mg, 0,045 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, y luego se introdujo DCM (1,0 ml). Se añadió lentamente una solución de Deoxo-Fluor (0,017 ml, 0,090 mmol) en DCM (1,0 ml) a la mezcla a 0 °C en dos porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 24 % B, 24-64 % B durante 20 minutos, luego se mantuvo 0 minutos a 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-fluorobutil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (4,3 mg, 0,009 mmol, 13 % de rendimiento).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 - 8,57 (m, 1H), 7,61 - 7,39 (m, 7H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,73 (t, J=7,0 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 - 2,14 (m, 2H), 1,74 - 1,61 (m, 3H).
MS ESI m/z 470,0 (M+H)⁺

Ejemplo 229: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-propil-1,1-d₂)-2-fluorobenzamida

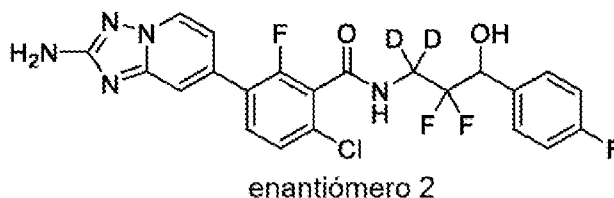


229A: 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-3,3-d₂-1-ol: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (0,438 g, 2,00 mmol) y THF (10 ml), seguido de la adición de deuteruro de litio y aluminio, pureza isotópica del 98 % (0,252 g, 6,00 mmol) a -78 °C como sólido en una porción. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se enfrió a 0 °C, seguido de la adición lenta de H₂O (0,5 ml), hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,5 ml) y H₂O (1,5 ml) secuencialmente. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 15 min. Se añadió sulfato de magnesio anhidro y la mezcla se agitó durante 15 min más. El crudo se filtró para eliminar las sales, proporcionando 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-3,3-d₂-1-ol crudo (0,346 g, 1,670 mmol, 83 % de rendimiento) que se usó tal cual en el siguiente paso.
MS ESI m/z 208,05 (M+H)⁺

229: Se cargó un vial de reacción de 8 ml con una barra de agitación, BOP (0,097 g, 0,22 mmol), ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (0,080 g, 0,26 mmol) y 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-3,3-d₂-1-ol (0,041 g, 0,20 mmol), seguido de la adición de DMF (2,0 ml) y DIPEA (0,140 ml, 0,800 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 13 % B, 13-53 % B durante 26 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material racémico así aislado se purificó adicionalmente mediante separación SFC quiral para proporcionar enantiómeros separados. Aproximadamente 32,8 mg de muestra se resolvieron en dos picos recolectados en MeOH con 0,1 % DEA. Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral OJ, 30 x 250 mm. 5 micron; Fase Móvil: 75 % CO₂/ 25 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: t220 nm; Detalles de la inyección: 1500 µl 32,8 mg disuelto en 3 ml MeOH. Así, se recuperó 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil-1,1-d₂)-2-fluorobenzamida enantiómero 1 (7,4 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 7 %) como primer isómero eluyente de la columna SFC preparativa. La estereoquímica absoluta no fue determinada.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,57 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,67 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 4H), 7,16 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,00 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,95 - 4,79 (m, 1H).
MS ESI m/z 496,0 (M+H)⁺

Ejemplo 230: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil-1,1-d₂)-2-fluorobenzamida

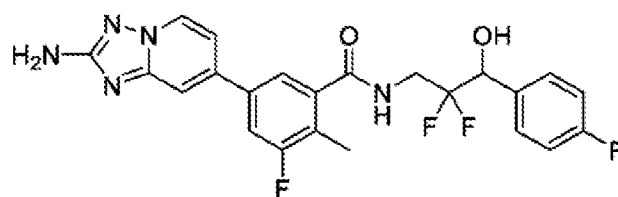


El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-1,1-d₂-2-fluorobenzamida enantiómero 2 (7,3 mg, 0,015 mmol, 7 % de rendimiento) se obtuvo como segundo isómero eluyente de la purificación por SFC quiral descrita para el Ejemplo 229.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,56 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 4H), 7,16 (br t, J=8,8 Hz, 2H), 7,00 (br d, J=6,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,96 - 4,78 (m, 1H).
MS ESI m/z 496,0 (M+H)⁺

Ejemplo 231: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-3-fluoro-2-metilbenzamida

50

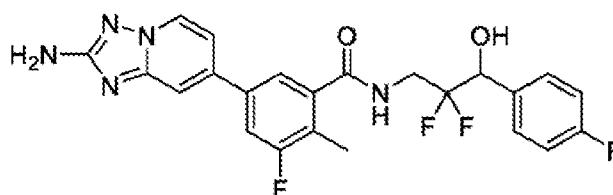


enantiómero 1

Se cargó un vial de reacción de 8 ml con una barra de agitación, BOP (0,097 g, 0,22 mmol), ácido 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-3-fluoro-2-metilbenzoico (0,115 g, 0,400 mmol) y 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (0,041 g, 0,20 mmol), seguido de la adición de DMF (2,0 ml) y DIPEA (0,140 ml, 0,800 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 16 % B, 16-56 % B durante 20 minutos, luego una retención de 4 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material racémico así aislado se purificó adicionalmente mediante separación SFC quiral para proporcionar enantiómeros separados. Aproximadamente 24,3 mg de muestra se resolvieron en dos picos recolectados en MeOH con 0,1 % DEA. Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral OJ, 30 x 250 mm. 5 micron; Fase Movil: 80 % CO₂/20 % MeOH p / 0,1 % DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: t220 nm; Detalles de la inyección: 500 μ l 24,3 mg disuelto en 3 ml MeOH. Así, se recuperó 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-3-fluoro-2-metilbenzamida enantiómero 1 (5,9 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 6 %) como primer isómero de elución de la columna SFC preparativa. La estereoquímica absoluta no fue determinada.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 - 8,70 (m, 1H), 8,55 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 2H), 7,54 (d, J=0,6 Hz, 1H), 7,46 (br dd, J=8,2, 5,8 Hz, 2H), 7,21 (dd, J=7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (t, J=8,9 Hz, 2H), 6,40 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,96 - 4,84 (m, 1H), 3,95 - 3,70 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).
MS ESI m/z 474,1 (M+H)⁺

Ejemplo 232: 5-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-3-fluoro-2-metilbenzamida

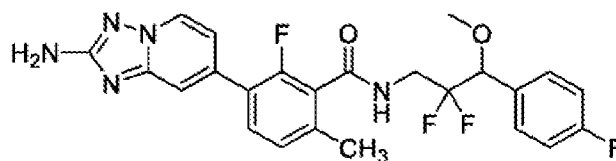


enantiómero 2

El compuesto del título 5-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-3-fluoro-2-metilbenzamida enantiómero 2 (6,0 mg, 0,012 mmol, 6 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el Ejemplo 231.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (br dd, J=8,2, 5,8 Hz, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,16 (br t, J=8,7 Hz, 2H), 6,40 (d, J=5,2 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,97 - 4,82 (m, 1H), 3,95 - 3,71 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).
MS ESI m/z 474,0 (M+H)⁺

Ejemplo 233: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



enantiómero 1

233A: 2,2-Difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropanoato de etilo: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropanoato de etilo (200 mg, 0,806 mmol) y óxido de plata (280 mg, 1,21 mmol), seguido de la adición de yoduro de metilo (76 μ l, 1,2 mmol) y DMF (1,6 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. El crudo se secó sobre Celite y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropanoato de etilo crudo que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional (se supone un rendimiento del 100 %).

MS ESI m/z 233,1 (M-Et)⁻

233B: 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropanamida: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropanoato de etilo (0,210 g, 0,800 mmol) y MeOH (4,0 ml), seguido de la adición de amoníaco. solución, 7 N en metanol (0,457 ml, 3,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. La mezcla cruda se concentró al vacío para proporcionar 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropanamida cruda (0,187 g, 0,800 mmol, cuantitativo) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

233C: 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropan-1-amina: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropanamida cruda (0,187 g, 0,800 mmol) y THF (4,00 ml) seguido de la adición lenta de hidruro de litio y aluminio, 2 M en THF (0,800 ml, 1,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se enfrió a 0 °C seguido de la adición lenta de H₂O (0,05 ml), hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,05 ml) y H₂O (0,15 ml) secuencialmente. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 15 min. Se añadió sulfato de magnesio anhidro y la mezcla se agitó durante 15 min más. El crudo se filtró para eliminar las sales, proporcionando 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropan-1-amina (0,150 g, 0,684 mmol, 86 % de rendimiento), que se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

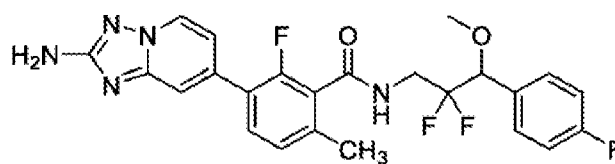
MS ESI m/z 220,27 (M+H)⁺

233: Se cargó un vial de reacción de 8 ml con una barra de agitación, ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico, HCl (32,3 mg, 0,100 mmol), 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropan-1-amina (32,9 mg, 0,150 mmol) y BOP (61,9 mg, 0,140 mmol), seguido de la adición de DMF (1,0 ml) y DIPEA (105 μ l, 0,600 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 20 % B, 20-60 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material racémico así aislado se purificó adicionalmente mediante separación SFC quiral para proporcionar enantiómeros separados. Condiciones Cromatográficas Preparativas: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral OJ, 30 x 250 mm. 5 micron; Fase Movil: 80 % CO₂/20 % MeOH p / 0,1 % DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: t220 nm; Detalles de la inyección: 2000 μ l 15,3 mg disuelto en 3 ml MeOH. Así, se aisló 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1 (5,0 mg, 0,010 mmol, rendimiento del 10 %) como el primer isómero en eluir de la columna de SFC quiral.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 6,99 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,62 (br dd, J=16,8, 5,4 Hz, 1H), 3,99 - 3,72 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

MS ESI m/z 488,1 (M+H)⁺

Ejemplo 234: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida

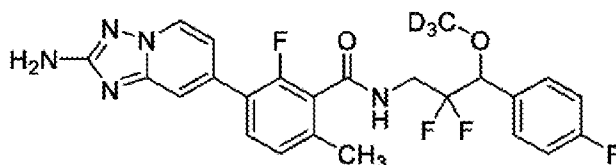


enantiómero 2

El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-metoxipropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2 (5,1 mg, 0,011 mmol, 10 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el Ejemplo 233.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 3H), 7,28 - 7,14 (m, 3H), 6,99 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,63 (br dd, J=17,2, 5,7 Hz, 1H), 3,99 - 3,72 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).
MS ESI m/z 488,3 (M+H)⁺

Ejemplo 235: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-(metoxi-d₃)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida

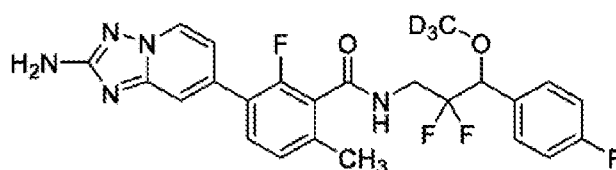


enantiómero 1

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el Ejemplo 233, sustituyendo Mel por CD₃ en el primer paso. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-(metoxi-d₃)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (5,5 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 11 %) como primer isómero eluyente de la purificación quiral SFC realizada en la etapa final.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 8,56 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 3H), 7,28 - 7,14 (m, 3H), 6,99 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,63 (br dd, J=17,1, 5,8 Hz, 1H), 3,99 - 3,73 (m, 2H), 2,27 (s, 3H).
MS ESI m/z 491,4 (M+H)⁺

Ejemplo 236: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-(metoxi-d₃)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida

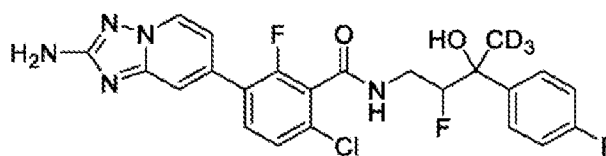


enantiómero 2

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el Ejemplo 233, sustituyendo Mel por CD₃ en el primer paso. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-(metoxi-d₃)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2 (5,5 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 11 %) como segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC realizada en la etapa final.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,54 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 3H), 7,28 - 7,13 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 4,61 (br dd, J=16,9, 5,3 Hz, 1H), 3,96 - 3,73 (m, 2H), 2,26 (s, 3H).
MS ESI m/z 491,4 (M+H)⁺

Ejemplo 237: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil-4,4,4-d₃)benzamida diastereómero 1



diastereómero 1

5 **237A:** 1-(4-fluorofenil)etan-1-ona-2,2,2-d₃: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 1-(4-fluorofenil) etan-1-ona (2,0 g, 15 mmol), hidróxido de sodio (0,046 g, 1,2 mmol) y D₂O (10 ml). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 min y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se extrajo con éter dietílico y la fase orgánica se concentró al vacío. El crudo se sometió a las mismas condiciones (NaOH, D₂O) durante otras 24 horas. Después, la mezcla se extrajo con éter dietílico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. Rendimiento cuantitativo asumido.

10 **237B:** 2-Fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiobutanoato-4,4,4-d₃ de etilo: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 1-(4-fluorofenil)etan-1-ona-2,2,2-d₃ (0,600 g, 4,25 mmol), hierro (0,712 g, 12,8 mmol), yodo (0,216 g, 0,850 mmol) y THF (8,50 ml) seguido de la adición de 2-bromo-2-fluoroacetato de etilo (2,36 g, 12,8 mmol). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 min y luego se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Celite. La mezcla se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida mediante carga seca sobre Celite (eluyente = EtOAc en hexano, gradiente de 0 % a 20 %; 20 g de sílice) para producir 2-fluoro-3-(4-fluorofenil) 3-hidroxiobutanoato-4,4,4-d₃ etilo (480 mg, 1,94 mmol, 46 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros.

20 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,56 - 7,40 (m, 2H), 7,15 - 6,94 (m, 2H), 5,12 - 4,75 (m, 1H), 4,25 - 4,07 (m, 2H), 1,21 - 1,06 (m, 3H).

25 **237C:** 2-fluoro-3-(metil-d₃)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiobutanoato-4,4,4-d₃ de etilo (480 mg, 1,94 mmol) y MeOH (3,9 µl), seguido de la adición de amoníaco 7N en MeOH (1,66 ml, 11,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional como una mezcla de diastereoisómeros.

MS ESI m/z 219,4 (M+H)⁺

30 **237D:** 4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-1,1,1-d₃-2-ol: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiobutanamida (423 mg, 1,94 mmol) y THF (9,7 ml), seguido de la adición de BH₃-DMS 2,0 M en THF (2,9 ml, 5,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición lenta de metanol. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil) butan-1,1,1-d₃-2-ol crudo (245 mg, 1,20 mmol, rendimiento del 62 %).

35 El crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional como una mezcla de diastereómeros.

MS ESI m/z 205,4 (M+H)⁺

40 **237:** Se cargó un vial de reacción de 8 ml con una barra de agitación, ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico, HCl (172 mg, 0,3 mmol, 60 % puro), 4-amino-3-fluoro-2-(4-fluorofenil)butan-1,1,1-d₃-2-ol (80 mg, 0,390 mmol) como mezcla cruda de diastereómeros y BOP (186 mg, 0,420 mmol), seguido de la adición de DMF (1,5 ml) y DIPEA (314 µl, 1,80 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 14 % B, 14-54 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Aproximadamente 57 mg del material así obtenido se sometieron adicionalmente a cromatografía SFC quiral (Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Quiral SB, 30 x 250 mm, 5 micrones; Fase móvil: 80 % CO₂/ 20 % MeOH; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: Inyecciones de 400 µl de 57 mg disueltas en 2 ml de MeOH). Se recogieron tres picos separados. El primer pico en eluir consistió en una mezcla no resuelta de diastereómeros 1 y 2, seguida de elución del pico 2 (diastereoisómero 3) y finalmente del pico 3 (diastereoisómero 4). La mezcla no resuelta de diastereómeros 1 y 2 así obtenida se separó adicionalmente en isómeros individuales mediante una segunda separación SFC quiral preparativa (Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral IH, 30 x 250 mm, 5 micron; Fase móvil: 80 % CO₂/ 20 % MeOH; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: aislar 1 del paso 1 de SFC disuelto en 2 ml de MeOH). Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiobutil-4,4,4-d₃)benzamida diastereómero 1 (9,4 mg, 0,019 mmol, 6 % de rendimiento) como el primer diastereoisómero eluyente de la segunda separación SFC preparativa quiral como se describió anteriormente.

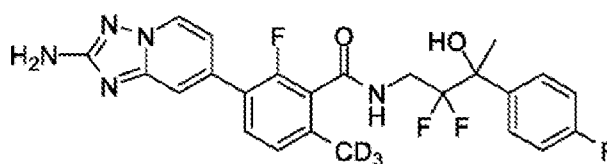
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 8,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 4H), 7,18 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,03 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,72 - 4,46 (m, 1H), 3,82 - 3,63 (m, 1H), 3,06 - 2,86 (m, 1H).

5 MS ESI m/z 493,1 (M+H)⁺

Tabla 15: Los ejemplos **238**, **239**, **240** se obtuvieron a partir de las separaciones de SFC descritas en la etapa final de preparación del ejemplo **237**.

Ej. No.	Nombre	Nota	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
238	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiutil-4,4,4-d ₃)benzamida diastereómero 2	Segundo isómero de elución de la serie 2 de SFC	493,1	8,91 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,19 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,02 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 4,75 - 4,54 (m, 1H), 3,43 - 3,27 (m, 1H), 2,99 - 2,87 (m, 1H)
239	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiutil-4,4,4-d ₃)benzamida diastereómero 3	Pico 2 de la corrida 1 de SFC	493,0	8,91 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,19 (t, J=9,0 Hz, 2H), 7,02 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,66 (s, 1H), 4,74 - 4,55 (m, 1H), dos protones se oscurecieron por el pico de disolvente.
240	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiutil-4,4,4-d ₃)benzamida diastereómero 4	Pico 3 de la corrida 1 de SFC	493,1	8,95 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 4H), 7,18 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,03 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,69 - 4,51 (m, 1H), 3,81 - 3,65 (m, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 1H)

10 **Ejemplo 241:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiutil)-2-fluoro-6-(metil-d₃)benzamida



enantiómero 1

15 **241A:** 2,2-Difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiutilanoato de etilo: Se cargó un recipiente a presión de 15 ml con una barra de agitación, 1-(4-fluorofenil) etan-1-ona (138 mg, 1,00 mmol), hierro (168 mg, 3,00 mmol), yodo (50,8 g, 0,200 mmol) y THF (2 ml) seguido de la adición de 2-bromo-2-fluoroacetato de etilo (609 mg, 3,00 mmol). La mezcla resultante se desgasificó burbujando nitrógeno durante 5 min y luego se agitó a 60 °C durante 20 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Celite. La mezcla se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante

20 cromatografía en columna ultrarrápida mediante carga seca en Celite (eluyente = EtOAc en hexano, gradiente de 0 % a 60 %; 24 g de sílice) para producir 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiutilanoato de etilo (166 mg, rendimiento del 63 %) en forma de aceite.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (dd, J=8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,06 (t, J=8,7 Hz, 2H), 4,19 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,74 (t, J=1,5 Hz, 3H), 1,17 (t, J=7,2 Hz, 3H).

25

241B: 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiutilanamida: Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con una barra de agitación, 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiutilanoato de etilo (166 mg, 0,633 mmol) y MeOH (3 ml), seguido

de la adición de amoníaco 7 N en MeOH (0,362 ml, 2,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. Se asumió un rendimiento cuantitativo.

MS ESI m/z 231,8 (M-H)⁻

5

241C: 4-amino-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol: Se cargó un vial de presión de 15 ml con una barra de agitación, 2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butanamida (148 mg, 0,635 mmol) y THF (3 ml), seguido de la adición de BH₃-DMS. 2,0 M en THF (1,59 ml, 3,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 24 horas. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición lenta de metanol. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 4-amino-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil) butan-2-ol crudo, 2 HCl (104 mg, rendimiento del 56,1 %). El crudo se usó directamente en las etapas posteriores sin purificación adicional.

10

MS ESI m/z 219,9 (M+H)⁺

241D: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(metil-d₃)benzoato]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(metil-d₃)benzoato de metilo: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 3-(2-di-((terc-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoato de metilo (1,00 g, 1,92 mmol), paladio cloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno (0,250 g, 0,384 mmol) y ácido (metil-d₃)borónico (0,603 g, 9,60 mmol), seguido de la adición de dioxano (9,60 ml) y fosfato tripotásico acuoso 2 M (5,76 ml, 11,5 mmol). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 min y la mezcla se agitó a 130 °C durante 1 d. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de elución de 0 % a 8 % de MeOH en DCM; 12 g de sílice), proporcionando 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a]piridina -7-il)-2-fluoro-6-(metil-d₃)benzoato (447 mg, 1,47 mmol, 77 % de rendimiento).

15

20

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,68 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

25

MS ESI m/z 304,3 (M+H)⁺

241E: Ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(metil-d₃)benzoico, Sal de HCl: Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación, 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(metil-d₃)benzoato de metilo (447 mg, 1,47 mmol) y MeOH (7,4 ml), seguido de la adición de hidróxido de sodio, solución acuosa al 15 % (786 mg, 2,95 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y luego se acidificó con HCl acuoso 1 N (2,95 ml, 2,95 mmol). La mezcla resultante se concentró al vacío hasta 1 ml y se filtró para obtener un sólido de color marrón El crudo se usó tal cual en el siguiente paso sin purificación adicional. Se asumió un rendimiento cuantitativo.

30

35

MS ESI m/z 290,1 (M+H)⁺

241: Se cargó un vial de reacción de 4 ml con una barra de agitación, ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-(metil- d₃)benzoico, sal de HCl (50 mg, 0,15 mmol), 4-amino-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol. 2 sal de HCl (76 mg, 0,35 mmol) como crudo y BOP (92 mg, 0,21 mmol), seguido de la adición de DMF (0,85 ml) y DIPEA (91 µl, 0,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 14 % B, 14-54 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material así obtenido se separó adicionalmente en estereoisómeros individuales mediante cromatografía SFC quiral. Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 70 % de CO₂/ 30 % de MeOH con DEA al 0,1 % ; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: t220 nm; Detalles de la inyección: 500 µl, 38,1 mg disueltos en 3 ml de MeOH. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-(metil-d₃)benzamida enantiómero 1 (10,3 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 13 %) como el primer isómero en eluir de la purificación quiral SFC.

40

45

50

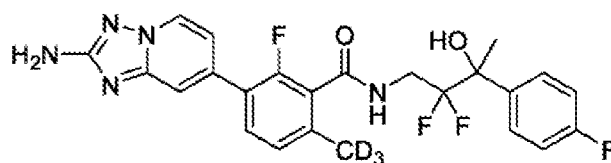
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 3H), 6,98 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,98 - 3,37 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).

55

MS ESI m/z 491,3 (M+H)⁺

Ejemplo 242: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil)-2-fluoro-6-(metil-d₃)benzamida

60



enantiómero 2

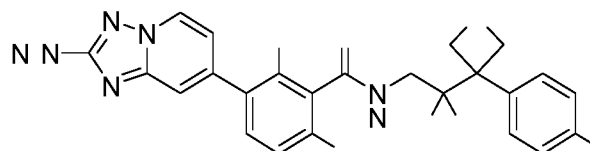
El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitil)-2-fluoro-6-(metil-d₃) benzamida enantiómero 2 (10,4 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 11 %) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el Ejemplo 241.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (br t, J=5,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 6,98 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,99 - 3,36 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).
MS ESI m/z 491,3 (M+H)⁺

Tabla 16: Los ejemplos 243 y 244 se prepararon de manera similar a la descrita para los ejemplos 241 y 242, sustituyendo 1-(4-fluorofenil)etan-1-ona-2,2,2-d₃ en lugar de 1-(4-fluorofenil) etan-1-ona en el primer paso.

Ej. No.	Nombre	Notas	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
243	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitil-4,4,4-d ₃)-2-fluoro-6-(metil-d ₃)benzamida	Primer enantiómero eluyente	494,3	8,77 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 6,98 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,01 - 3,35 (m, 2H)
244	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxitil-4,4,4-d ₃)-2-fluoro-6-(metil-d ₃)benzamida	Segundo enantiómero eluyente	494,3	8,77 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,52 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,24 - 7,07 (m, 3H), 6,98 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,00 - 3,33 (m, 2H)

Ejemplo 245: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-2-(3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il)etil)-2-fluorobenzamida



245A: 2-(3-(4-Fluorofenil)oxetan-3-il)acetato de etilo: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, KOH (0,197 g, 3,52 mmol) en H₂O (2,64 ml) y dioxano (4,40 ml). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 min seguido de la adición de dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (0,087 g, 0,176 mmol), 2-(oxetan-3-ilideno)acetato de etilo (0,50 g, 3,52 mmol) y ácido(4-fluorofenil)borónico (0,541 g, 3,87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexano, gradiente de elución 0-20 %; 20 g de sílice), proporcionando 2-(3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il)acetato de etilo (0,705 g, 2,96 mmol, 84 % de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,22 - 7,12 (m, 2H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 5,00 (d, J=6,1 Hz, 2H), 4,88 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,03 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,13 (s, 2H), 1,15 (td, J=7,1, 0,7 Hz, 3H).
MS ESI m/z 239,3 (M+H)⁺

245B: 2,2-difluoro-2-(3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il)acetamida: Se cargó un vial de reacción de 4 ml con una barra de agitación, KHMDS, 1,0 M en THF (2,52 ml, 2,52 mmol) y THF (16,8 ml), seguido de la adición lenta de 2-(3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il)acetato de etilo (0,200 g, 0,839 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 10 min, luego se calentó a -20 °C durante 20 min, y posteriormente se añadió N-fluorobencenosulfonimida (0,794 g, 2,52 mmol) en una porción. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El crudo se volvió a disolver en MeOH (1,7 ml) en un vial de reacción de 40 ml, seguido de la adición de amoníaco 7 M en metanol (480 µl, 3,36 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, proporcionando 2,2-difluoro-2-(3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il)acetamida cruda (142 mg, 0,579 mmol, rendimiento del 69 %). El crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS ESI m/z 244,0 (M-H)⁻

245C: 2,2-difluoro-2-(3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il)etan-1-amina: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 2,2-difluoro-2-(3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il)acetamida (140 mg, 0,571 mmol) como crudo y THF (2,9 ml), seguido de la adición lenta de BH₃-DMS, 2,0 M en THF (856 µl, 1,71 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de MeOH y una solución acuosa. HCl (1N) y se concentró al vacío, proporcionando 2,2-difluoro-2-(3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il)etan-1-amina cruda (130 mg, 0,562 mmol, rendimiento del 98 %) mezclado con impurezas. El crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

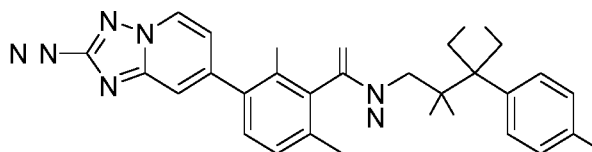
MS ESI m/z 232,3 (M+H)⁺

245: Se cargó un vial de reacción de 4 ml con una barra de agitación, ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico, Sal de HCl (34,3 mg, 0,0600 mmol), 2,2-difluoro-2-(3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il)etan-1-amina (20,8 mg, 0,090 mmol) y BOP (34,5 mg, 0,078 mmol), seguido de la adición de DMF (600 µl) y DIPEA (62,9 µl, 0,360 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 18 % B, 18-58 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Así, se aisló 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-2-(3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il)etil)-2-fluorobenzamida (4,5 mg, 0,009 mmol, rendimiento del 14 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 - 9,12 (m, 1H), 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,74 (br t, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,04 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,07 (d, J=6,9 Hz, 2H), 4,90 (br d, J=6,9 Hz, 2H), 3,65 (br d, J=5,8 Hz, 2H).

MS ESI m/z 520,1 (M+H)⁺

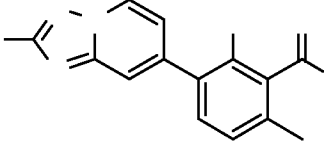
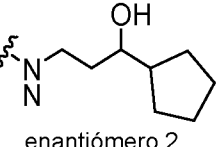
Ejemplo 246: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-2-(3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il)etil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el Ejemplo 245, donde ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico, HCl se sustituyó por ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico, sal de HCl en el paso final. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-2-(3-(4-fluorofenil)oxetan-3-il)etil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (7,3 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 24 %).

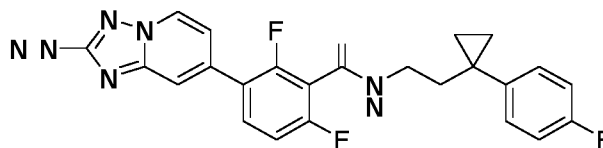
MS ESI m/z 500,2 (M+H)⁺

Tabla 17: Los compuestos de la Tabla 17 se prepararon de manera similar a los ejemplos **63** y **64**, Se usó 3-amino-1-ciclopentilpropan-1-ol en lugar de la sal de TFA de 3-amino-1-(3-fluorofenil)propan-1-ol en la etapa final.

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
247	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-ciclopentil-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida		412,2	8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,53 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,03 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,48 (br d, J=5,8 Hz, 1H), 3,56 - 3,23 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,84 - 1,17 (m, 11H)
248	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-ciclopentil-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida		412,2	8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,52 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,20 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,03 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,47 (br d, J=5,8 Hz, 1H), 3,55 - 3,23 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,87 - 1,12 (m, 11H)

Ejemplo 249: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluoro-N-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)etil)benzamida

5



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el Ejemplo **285**, donde 2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)etan-1-amina se sustituyó por (S)-2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina en el paso final. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluoro-N-(2-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)etil)benzamida (9,5 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 57 %).

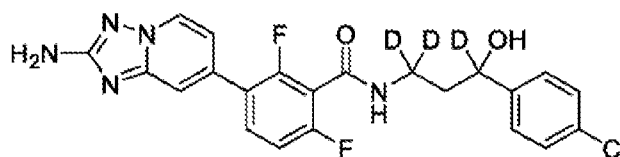
10

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (t, J=5,3 Hz, 1H), 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 2H), 7,31 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,02 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 1,79 (br t, J=7,5 Hz, 2H), 0,82 - 0,71 (m, 4H).
MS ESI m/z 452,3 (M+H)⁺

15

Ejemplo 250: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil-1,1,3-d₃)-2,6-difluorobenzamida

20



enantiómero 1

Se cargó un vial de reacción Chemglass de 8 ml con una barra de agitación, BOP (40,6 mg, 0,0920 mmol), 3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1,3,3-d₃-1-ol, sal de HCl (20,7 mg, 0,0920 mmol) y ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorobenzoico, sal de HCl (20 mg, 0,061 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, seguido de la adición de DMF (612 μl) y DIPEA (107 μl, 0,612 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 13 % B, 13-48 % B durante 25 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las

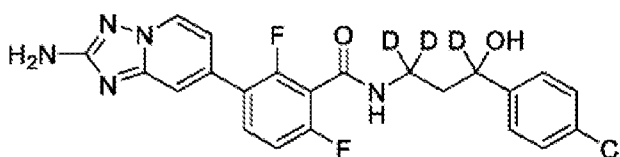
25

30

fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material racémico así aislado se purificó adicionalmente mediante separación SFC quiral para proporcionar enantiómeros separados. Aproximadamente 28,1 mg de muestra se resolvieron en dos picos recolectados en IPA con 0,1 % DEA. Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Chiral OD, 30 x 250 mm. 5 micron; Fase móvil: 65 % CO₂/35 % IPA w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: t220 nm; Detalles de la inyección: 3000 µl 28,1 mg disuelto en 3 ml MeOH. Así, se recuperó 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil-1,1,3-d₃)-2,6-difluorobenzamida (2,1 mg, 0,0045 mmol, rendimiento del 7 %) como primer isómero de elución de columna de SFC preparativa. La estereoquímica absoluta no fue determinada.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,59 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 4H), 7,29 (br t, J=8,5 Hz, 1H), 7,03 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 1,78 (s, 2H).
MS ESI m/z 461,3 (M+H)⁺

Ejemplo 251: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil-1,1,3-d₃)-2,6-difluorobenzamida



enantiómero 2

El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil-1,1,3-d₃)-2,6-difluorobenzamida enantiómero 2 (2,0 mg, 0,0043 mmol, 7 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral de SFC descrita en el Ejemplo 250.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,60 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,74 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 4H), 7,29 (br t, J=8,7 Hz, 1H), 7,03 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 1,78 (s, 2H).
MS ESI m/z 461,0 (M+H)⁺

Tabla 18: Los ejemplos 252 y 253 se prepararon de manera similar a la descrita por ejemplo 241 y 242, sustituyendo 4-amino-2-(4-clorofenil)-3,3-difluorobutan-2-ol en lugar de 4-amino-3,3-difluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol en el paso final.

Ej. No.	Nombre	Notas	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
252	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil-1,1,3-d ₃)-2,6-difluorobenzamida	Primer enantiómero eluyente	507,2	8,81 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,59 (br d, J=8,6 Hz, 3H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,20 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,01 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,03 - 3,85 (m, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 1H), 1,63 (s, 3H).
253	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil-1,1,3-d ₃)-2,6-difluorobenzamida	Segundo enantiómero eluyente	507,2	8,81 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,20 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,02 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,03 - 3,86 (m, 1H), 3,59 - 3,37 (m, 1H), 1,63 (s, 3H).

Ejemplo 254: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propil)-2-fluorobenzamida



enantiómero 1

5 **254A:** 2,2-Difluoro-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propanoato de etilo: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, polvo de zinc (0,560 g, 8,57 mmol), THF (5,71 ml) y 6-(trifluorometil)piridina-2-carboxaldehído (0,50 g, 2,86 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 min, seguido de la adición de bromodifluoroacetato de etilo (0,439 ml, 3,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío, se redisolvió en EtOAc y se lavó con HCl acuoso 1N. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propanoato de etilo (0,557 g, 1,86 mmol, rendimiento del 65 %). El crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,63 (m, 2H), 5,34 - 5,21 (m, 1H), 4,71 (dd, J=7,3, 1,6 Hz, 1H), 4,36 (qd, J=7,1, 2,6 Hz, 2H), 1,44 - 1,29 (m, 3H).

15 **254B:** 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propanamida: Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con una barra de agitación, 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propanoato de etilo (0,300 g, 1,00 mmol) y MeOH (5,0 ml), seguido de la adición de amoníaco 7 N en MeOH (0,573 ml, 4,01 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. Se asumió un rendimiento cuantitativo.

20 MS ESI m/z 268,8 (M-H)⁻

25 **254C:** 3-amino-2,2-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propan-1-ol: Se cargó un vial de reacción de 20 ml con una barra de agitación, 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propanamida (270 mg, 1,00 mmol) y THF (5,0 ml), seguido de la adición de una solución de hidruro de litio y aluminio, 2,0 M en THF (1,50 ml, 3,00 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se enfrió a 0 °C, seguido de la adición lenta de H₂O (0,1 ml), hidróxido de sodio acuoso al 15 % (0,1 ml) y H₂O (0,3 ml) secuencialmente. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 15 min. Se añadió sulfato de magnesio anhidro y la mezcla se agitó durante 15 min más. El crudo se filtró para eliminar las sales, proporcionando 3-amino-2,2-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propan-1-ol crudo (204 mg, 0,796 mmol, 80 % de rendimiento) el cual se usó tal cual en el siguiente paso sin purificación adicional.

30 MS ESI m/z 256,8 (M+H)⁺

35 **254:** Se cargó un vial de reacción de 4 ml con una barra de agitación, ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico, Sal de HCl (34,3 mg, 0,100 mmol), 3-amino-2,2-difluoro-1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propan-1-ol (0,031 g, 0,12 mmol) y BOP (0,053 g, 0,120 mmol), seguido de la adición de DMF (1,0 ml) y DIPEA (0,070 ml, 0,40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 13 % B, 13-53 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material así obtenido se separó adicionalmente en estereoisómeros individuales mediante cromatografía SFC quiral. Se resolvieron y recolectaron aproximadamente 14,5 mg de muestra en MeOH con 0,1 % DEA. La pureza quiral de los aislados se determinó utilizando las condiciones cromatográficas analíticas: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 65 % de CO₂/35 % de MeOH con DEA al 0,1 %; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: t220 nm; Detalles de la inyección: 2000 µl, 14,5 mg disueltos en 3 ml de MeOH. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propil)-2-fluorobenzamida enantiómero 1 (4,2 mg, 0,008 mmol, rendimiento del 8 %) como el primer isómero en eluir de la separación SFC quiral preparativa.

40

45

50

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,22 - 8,10 (m, 1H), 7,90 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 7,72 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,06 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,14 - 4,96 (m, 1H), 4,17 - 3,85 (m, 2H)

55 MS ESI m/z 545,3 (M+H)⁺

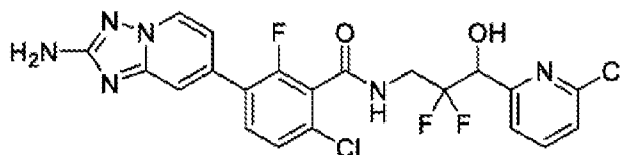
Tabla 19: Los compuestos de la Tabla 19 se prepararon de manera similar al ejemplo **254**. Se preparó **255** como el segundo isómero de elución a partir de la separación SFC quiral preparativa descrita para **254**.

Ej. No.	Nombre	R1	R2	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
255	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propil)-2-fluorobenzamida	Cl	 Segundo enantiómero eluyente	545,3	9,20 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,22 - 8,10 (m, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,72 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,06 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,13 - 4,99 (m, 1H), 4,10 - 3,89 (m, 2H)
256	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(3-(4,4-difluorociclohexil)-2,2-difluoro-3-hidroxi)propil)-2-fluorobenzamida	Cl	 Primer enantiómero eluyente	518,1	9,14 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,72 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,05 - 3,71 (m, 2H), 3,68 - 3,54 (m, 1H), 2,01 (br d, J=4,9 Hz, 2H), 1,93 - 1,67 (m, 5H), 1,60 - 1,33 (m, 2H).
257	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(3-(4,4-difluorociclohexil)-2,2-difluoro-3-hidroxi)propil)-2-fluorobenzamida	Cl	 Segundo enantiómero eluyente	518,1	9,13 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 2H), 7,05 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,71 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,02 - 3,75 (m, 2H), 3,70 - 3,53 (m, 1H), 2,01 (br s, 2H), 1,93 - 1,65 (m, 5H), 1,59 - 1,34 (m, 2H).
258	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(3-(3,3-difluorociclobutil)-2,2-difluoro-3-hidroxi)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida	CH ₃	 Primer enantiómero eluyente	470,1	8,96 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 8,60 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,59 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 3,97 - 3,71 (m, 3H), 2,69 - 2,42 (m, 4H), 2,31 (s, 3H).
259	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(3-(3,3-difluorociclobutil)-2,2-difluoro-3-hidroxi)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida	CH ₃	 Segundo enantiómero eluyente	470,2	8,97 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,59 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,00 - 3,64 (m, 3H), 2,77 - 2,38 (m, 4H), 2,31 (s, 3H).

(continuación)

Ej. No.	Nombre	R1	R2	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
260	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida	CH ₃	 Primer enantiómero eluyente	525,2	9,00 (br t, J=5,9 Hz, 1H), 8,80 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (br d, J=4,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,04 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,17 (br d, J=16,5 Hz, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).
261	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida	CH ₃	 Segundo enantiómero eluyente	525,2	9,01 (br t, J=5,7 Hz, 1H), 8,80 (br d, J=4,6 Hz, 1H), 8,59 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (br d, J=4,0 Hz, 1H), 7,58 (br t, J=7,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 1H), 7,22 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 7,04 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 6,05 (br s, 2H), 5,17 (br dd, J=16,3, 1,7 Hz, 1H), 4,05 - 3,84 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 262: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)propil)-2-fluorobenzamida



enantiómero 1

5

262A: 3-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)propanamida: Este compuesto se preparó de manera similar al **254B**.

262B: 3-amino-1-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol, Sal de HCl: Se cargó un vial de reacción de 40 ml con una barra de agitación, 3-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)propanamida (0,521 g, 2,2 mmol), seguido de la adición de THF (11,00 ml) y solución de complejo de sulfuro de dimetil borano, 2,0 M en THF (3,30 ml, 6,60 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 5 min y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de MeOH (1 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El crudo se disolvió en HCl acuoso 1 N (5 ml) y se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El crudo se usó tal cual en el siguiente paso sin purificación adicional. Se asumió un rendimiento cuantitativo.

MS ESI m/z 222,8 (M+H)⁺

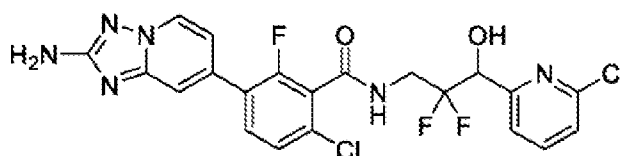
262: Se cargó un vial de reacción Chemglass de 8 ml con una barra de agitación, ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico, Sal de HCl (34,3 mg, 0,100 mmol), 3-amino-1-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoropropan-1-ol, sal de HCl (66,8 mg, 0,258 mmol) y BOP (61,9 mg, 0,140 mmol), seguido de la adición de DMF (1,0 ml) y DIPEA (69,9 µl, 0,400 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 10 % B, 10-50 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material racémico así aislado se purificó adicionalmente mediante separación SFC quiral para proporcionar enantiómeros separados. Aproximadamente 25,7 mg de muestra se resolvieron en dos picos recolectados en MeOH con 0,1 % DEA. Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 60 % CO₂/40 % MeOH p / 0,1 % DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud

de onda del detector: t_{220} nm; Detalles de la inyección: 600 μ l 25,7 mg disueltos en 3 ml de DMSO. Así, se recuperó 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida enantiómero 1 (8,5 mg, 0,017 mmol, 17 % de rendimiento) como primer isómero eluyente de columna SFC preparativa. La estereoquímica absoluta no fue determinada.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,15 (br t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,87 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,01 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,87 (br dd, $J=15,5, 6,6$ Hz, 1H), 4,02 - 3,64 (m, 2H).

MS ESI m/z 511,0 ($M+H$) $^+$

Ejemplo 263: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida



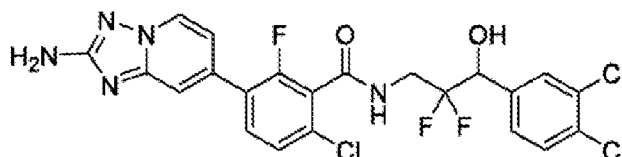
enantiómero 2

El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida enantiómero 2 (8,3 mg, 0,016 mmol, 16 % de rendimiento) se obtuvo como segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 262.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,15 (br t, $J=6,1$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,87 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 3H), 7,01 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,01 (s, 2H), 4,87 (br dd, $J=14,9, 6,4$ Hz, 1H), 4,03 - 3,63 (m, 2H).

MS ESI m/z 511,2 ($M+H$) $^+$

Ejemplo 264: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluorobenzamida



enantiómero 1

264A: 3-(3,4-Diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo: A un tubo sellado de 40 ml se añadió 3,4-diclorobenzaldehído (1,00 g, 5,71 mmol), THF (15 ml) y zinc (0,478 g, 7,31 mmol). La mezcla se calentó a 85 $^{\circ}$ C durante 30 min y luego se añadió bromodifluoroacetato de etilo (1,28 ml, 9,75 mmol) en porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 85 $^{\circ}$ C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró al vacío a través de una almohadilla de celite. El filtrado se acidificó añadiendo HCl acuoso 1 N por goteo mientras se agitaba. El filtrado acidificado se diluyó con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 , se concentró y se secó para proporcionar un aceite naranja. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida usando una columna de sílice de 24 g eluyendo con EtOAc al 0-40 % en gradiente de hexanos. Las fracciones puras se concentraron para dar 3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (1,3 g, 4,4 mmol, rendimiento del 76 %) como sólidos blancuzcos.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 2H), 2,80 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 1,43-1,21 (m, 3H).

264B: (3-(3,4-Diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)carbamato de *tert*-butilo: A una solución de 3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (1,20 g, 4,01 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió amoníaco (7 M en MeOH, 6 ml, 42 mmol). Se dejó agitar la solución resultante a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar la 3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida cruda. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropanamida (600 mg, 2,22 mmol) y THF (6 ml). Se añadió en porciones una solución de complejo de dimetil sulfuro de borano (2,0 M en THF, 4,44 ml, 8,89 mmol) a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se agitó a 60 $^{\circ}$ C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción

se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición lenta por goteo de metanol (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite espeso transparente e incoloro. El residuo aceitoso se disolvió en una solución acuosa de HCl 1 M (10 ml) y el resultado se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla turbia se volvió clara al final de la hora. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el 3-amino-1-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol crudo como sólidos blancos. A continuación, se mezcló el 3-amino-1-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoropropan-1-ol crudo con THF (10 ml) y trietilamina (0,97 ml, 6,7 mmol) seguido de la adición de di-terc-butildicarbonato (0,61 ml, 2,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar un aceite espeso. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida usando una columna de sílice de 24 g eluyendo con EtOAc al 0-20 % en gradiente de hexanos. Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar (3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)carbamato de terc-butilo (600 mg, 1,68 mmol, rendimiento del 76 %) como sólidos blancos.
MS ESI m/z 300,0 (M-55)⁺

264: Se disolvió (3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)carbamato de terc-butilo (35 mg, 0,098 mmol) en DCM (1 ml) y TFA (0,2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó para proporcionar la sal de TFA de 3-amino-1-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoropropano-1-ol cruda. El residuo se mezcló con ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (30 mg, 0,098 mmol), DIPEA (0,068 ml, 0,391 mmol) y DMF (1 ml). A continuación, se añadió BOP (47,6 mg, 0,108 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 27 % B, 27-67 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 3-{2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-7-il}-6-cloro-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluorobenzamida racémica (44,7 mg, 0,082 mmol, 84 % de rendimiento).

MS ESI m/z 544,2 (M+H)⁺

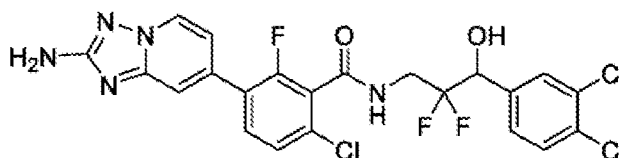
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,69 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,45 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,07-4,88 (m, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H).

Se separó 3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-6-cloro-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluorobenzamida racémica adicionalmente en dos estereoisómeros individuales mediante cromatografía SFC quiral con las siguientes condiciones: Columna: JO quiral 30 x 250 mm. 5 micrones; Fase móvil: 75 % CO₂/ 25 % IPA con 0,1 % DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: Inyecciones de 1,0 ml de 44,7 mg disueltos en 3 ml de MeOH. Las fracciones que contenían el primer pico eluido se concentraron para producir 3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-6-cloro-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluorobenzamida enantiómero 1 (9,1 mg, 0,017 mmol, 17 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,69 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,45 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,07-4,88 (m, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H).

MS ESI m/z 544,2 (M+H)⁺

Ejemplo 265: 3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-6-cloro-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluorobenzamida



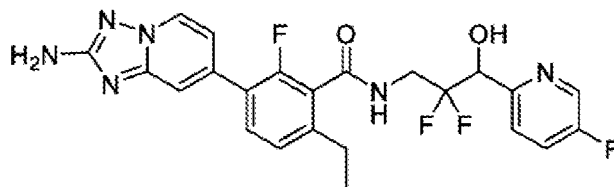
enantiómero 2

El compuesto del título 3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-6-cloro-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluorobenzamida enantiómero 2 (8,7 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 16 %) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral por SFC descrita para el Ejemplo 264.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,69 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,45 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,07-4,88 (m, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H).

MS ESI m/z 544,2 (M+H)⁺

Ejemplo 266: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida



enantiómero 1

5

266A: 3-Bromo-6-etil-2-fluorobenzoato de metilo: En un matraz de 50 ml se combinaron ácido 3-bromo-6-etil-2-fluorobenzoico (1,90 g, 7,69 mmol), carbonato de potasio (2,66 g, 19,2 mmol) y DMF (20 ml). A la suspensión agitada se añadió yodometano (0,721 ml, 11,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego la mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml), agua (100 ml) y salmuera (25 ml) y se agitó completamente. La capa orgánica se recolectó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío hasta un aceite incoloro. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida usando una columna de sílice de 24 g eluyendo con EtOAc al 0-20 % en gradiente de hexanos. Las fracciones purificadas se concentraron para proporcionar 3-bromo-6-etil-2-fluorobenzoato de metilo (1,8 g, 6,55 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

10

15

¹H RMN (499 MHz, cloroFORM-d) δ 7,54 (dd, J=8,2, 7,0 Hz, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 2H), 1,23 (t, J=7,6 Hz, 3H).

20

266B: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoatoa]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato de metilo: En un vial de presión de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética se combinaron 3-bromo-6-etil-2-fluorobenzoato de metilo (800 mg, 3,06 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,01 g, 3,98 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano (0,125 g, 0,153 mmol), dioxano (15,3 ml) y acetato de potasio (0,601 g, 6,13 mmol). El recipiente se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno 3 veces, luego se calentó a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó durante 4 horas. La mezcla resultante se cargó luego con 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,653 g, 3,06 mmol) y una solución acuosa tribásica de fosfato de potasio 3 M (2,04 ml, 6,13 mmol). El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno 3 veces y luego se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción cruda se sometió a cromatografía ultrarrápida usando una columna de sílice de 40 g eluyendo con EtOAc al 50-100 % en gradiente de hexanos. Las fracciones enriquecidas se concentraron para producir sólidos crudos. El producto crudo se trituró con acetato de etilo (15 ml) para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2- fluorobenzoato de metilo (0,600 g, 1,91 mmol, rendimiento del 62 %) como sólidos blancuzco

25

30

¹H RMN (499 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,73 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,04 (dt, J=7,0, 1,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 2H), 1,19 (t, J=7,5 Hz, 3H).

35

MS ESI m/z 315,1 (M+H)⁺

40

266C: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoatoa]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato de sodio: Se cargó un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación con 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato de metilo (0,200 g, 0,636 mmol), THF/MeOH (4:1, 4 ml) e hidróxido de sodio, 10 M acuoso (0,127 ml, 1,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato de sodio crudo se usó tal cual directamente en las etapas posteriores. Se asumió un rendimiento cuantitativo.

45

MS ESI m/z 301,3 (M+H)⁺

50

266D: (2,2-Difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)carbamato de *terc*-butilo: El intermedio (2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,490 mmol, rendimiento del 6 % en 4 pasos) se obtuvo mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación de (3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio **264B**), donde se sustituyó 5-fluoropicolinaldehído en lugar de 3,4-diclorobenzaldehído en el primer paso.

55

MS ESI m/z 307,3 (M+H)⁺

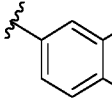
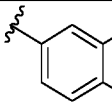
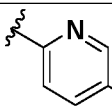
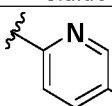
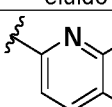
266: El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita para el paso final en la preparación del Ejemplo **264**, donde 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-etil-2-fluorobenzoato de sodio en lugar de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico, y donde se usó (2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)carbamato *terc*-butilo en lugar de (3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil) carbamato de *terc*-butilo. El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil)-6-etil-2-fluorobenzamida enantiómero 1 (1,9 mg, 0,0038 mmol, 6 % de rendimiento) fue el primer isómero

55

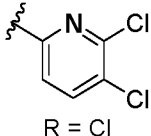
en eluir a partir de la purificación quiral SFC.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,81 (td, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,68 (t, J=6,9 Hz, 1H), 7,63 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,06 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J=5,8 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,07 - 4,91 (m, 1H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,46 (br s, 1H), 2,64 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,19 (t, J=7,6 Hz, 3H).
MS ESI m/z 489,1 (M+H)⁺

Tabla 20: Los compuestos de la Tabla 20 se prepararon de manera similar a los ejemplos **264** y **265**. En los casos de estereoquímica indefinida, los compuestos se aislaron como mezclas racémicas o diastereoméricas a menos que se indique lo contrario.

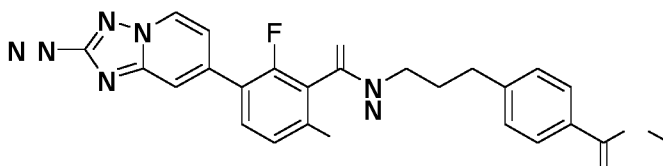
Ej. No.	Nombre	Ar & R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
267	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida	 R = OMe enantiómero 1 primer eluido	540,3	8,87 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,78-7,62 (m, 3H), 7,52-7,37 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,06-4,87 (m, 1H), 3,91 (br s, 3H), 4,01-3,66 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H),
268	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[3-(3,4-diclorofenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida	 R = OMe enantiómero 2 segundo eluido	540,3	8,87 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,78-7,62 (m, 3H), 7,52-7,37 (m, 2H), 7,07 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,06-4,87 (m, 1H), 3,91 (br s, 3H), 4,01-3,66 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H),
269	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida	 R = Me enantiómero 1 primer eluido	475,3	8,98 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,57 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,81 (td, J=8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,25 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,15 (br d, J=4,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,99 (br dd, J=14,8, 7,8 Hz, 1H), 4,06 - 3,87 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)
270	3-{2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il}-N-[2,2-difluoro-3-(5-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiopropil]-2-fluoro-6-metilbenzamida	 R = Me enantiómero 2 segundo eluido	475,3	8,98 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,67 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,57 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,81 (td, J=8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,25 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,15 (br d, J=4,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,99 (br dd, J=14,8, 7,8 Hz, 1H), 4,06 - 3,87 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)
271	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(5,6-dicloropiridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	 R = Cl enantiómero 1 primer eluido	545,0	9,17 (t, J=6,5 Hz, 1H), 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,04 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 2H)

(continuación)

Ej. No.	Nombre	Ar & R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
272	3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro- <i>N</i> -(3-(5,6-dicloropiridin-2-il)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida	 R = Cl enantiómero 2 segundo eluido	545,3	9,17 (t, J=6,5 Hz, 1H), 8,64 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,04 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 2H)

Ejemplo 273: 4-(3-(3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzamido)propil)benzoatoa]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzamido)propil)benzoato de metilo

5



A una solución de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (39,7 mg, 0,129 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 4-(3-aminopropil) benzoato de metilo (25,0 mg, 0,129 mmol), BOP (68,7 mg, 0,155 mmol) y base de Hunig (0,090 ml, 0,517 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y el disolvente se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15 % B, 15-55 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min para producir 4-(3-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzamido)propil) benzoato de metilo (14 mg, 0,030 mmol, 23 % de rendimiento).

10

15

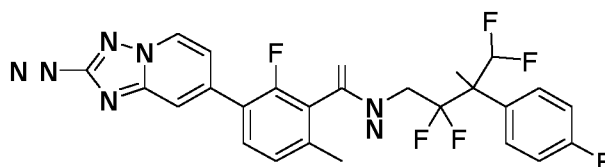
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (br t, J=5,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,96 - 7,79 (m, J=7,9 Hz, 2H), 7,69 (br t, J=8,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, J=7,9 Hz, 2H), 7,08 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,02 - 3,86 (m, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 2H), 3,28 (q, J=6,1 Hz, 2H), 2,73 (br t, J=7,5 Hz, 2H), 1,91 - 1,72 (m, 2H), 1,39 (s, 1H).

20

MS ESI m/z 482,11 (M+H)⁺.

Ejemplo 274: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metil-*N*-(2,2,4,4-tetrafluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiutil)benzamida

25



274A: 2,2,4,4-tetrafluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiutilanamida: A un matraz seco de 100 ml bajo atmósfera de nitrógeno se añadió zinc (122 mg, 1,87 mmol) y THF anhidro (5 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo. A la suspensión a reflujo se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (221 µl, 1,72 mmol) durante 2-3 min. Después de 4 min, se añadió 2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona (250 mg, 1,44 mmol) en una sola porción y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recolectó y se concentró al vacío hasta un aceite crudo que se disolvió en MeOH (4 ml) y se trató con amoníaco, 7 M en MeOH (2,01 ml, 14,1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2,2,4,4-tetrafluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiutilanamida (250 mg, rendimiento del 65 % en 2 pasos) que se usó tal cual en el siguiente paso.

30

35

MS ESI m/z 270,2 (M+H)⁺.

274B: 4-amino-1,1,3,3-tetrafluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol: Una solución de 2,2,4,4-tetrafluoro-3-(4-fluorofenil)-3-

40

hidroxibutanamida (250 mg, 0,929 mmol) en THF (3 ml) se trató con complejo de borano dimetil sulfuro, 2 M en THF (1,86 ml, 3,72 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 horas. Se dejó que la mezcla llegara a temperatura ambiente y se trató con MeOH (0,5 ml) y se agitó durante 30 min. El disolvente se eliminó para proporcionar un aceite espeso transparente e incoloro. El aceite se volvió a disolver en una solución acuosa de HCl 1 M (0,5 ml) y se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 4-amino-1,1,3,3-tetrafluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol crudo que se usó directamente en la siguiente etapa como crudo sin purificación adicional.

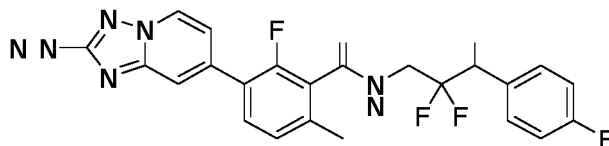
MS ESI m/z 255,9 (M+H)⁺.

274: A una solución de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (20 mg, 0,070 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 4-amino-1,1,3,3-tetrafluoro-2-(4-fluorofenil)butan-2-ol (26,7 mg, 0,105 mmol), BOP (37 mg, 0,084 mmol), Hunig's base (0,049 ml, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 17 % B, 17-57 % B durante 23 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metil-N-(2,2,4,4-tetrafluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxibutil)benzamida (4,5 mg, 0,008 mmol, 13 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,66 - 8,54 (m, J=7,0 Hz, 1H), 7,70 (br dd, J=7,9, 5,8 Hz, 2H), 7,59 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,10 - 6,94 (m, J=7,0 Hz, 1H), 6,81 - 6,59 (m, 2H), 4,08 - 3,86 (m, 1H), 3,62 (br d, J=2,1 Hz, 1H), 3,57 (br d, J=4,3 Hz, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

MS ESI m/z 524,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 275: N-(3-amino-2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propil)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida



275A: (Terc-butoxicarbonil)(7-(3-((2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamoyl)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo: A una solución de cloruro de oxalilo (42,2 µl, 0,482 mmol) en DCM (1,86 ml) a -78 °C se añadió DMSO (65,8 µl, 0,928 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Una solución de (S)-(terc-butoxicarbonil)(7-(3-((2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil) carbamoyl)-2-fluoro-4- metilfenil)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (250 mg, 0,371 mmol) en DCM (2 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió trietilamina (233 µl, 1,67 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se evaporó al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (0,50 mm de espesor) eluyendo con acetato de etilo al 40 % /hexanos para proporcionar (terc-butoxicarbonil)(7-(3-((2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamoyl)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (220 mg, 0,328 mmol, rendimiento del 88 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,61 - 8,55 (m, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,13 (m, 4H), 6,36 - 6,27 (m, 1H), 4,33 (td, J=13,9, 6,5 Hz, 2H), 1,51 (s, 18H).

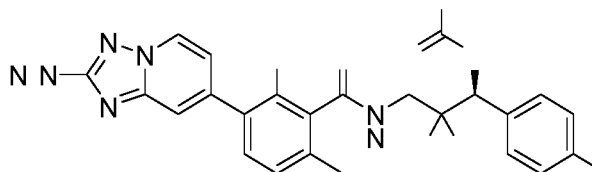
MS ESI m/z 672,10 (M+H)⁺

275: A una solución de (terc-butoxicarbonil)(7-(3-((2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamoyl)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (30 mg, 0,045 mmol) en tolueno (298 µl) a temperatura ambiente (214 µl, 0,107 mmol) y La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (89,0 µl, 0,179 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió cuidadosamente MeOH para apagar el exceso de BH₃ y se añadió HCl 4 M en dioxano (156 µl, 0,625 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 8 % B, 8-48 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min. Este proceso dio el

compuesto del título N-(3-amino-2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)propil)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzamida (3,0 mg, 0,0063 mmol, rendimiento del 12 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 - 8,90 (m, 1H), 8,61 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,28 - 7,14 (m, 3H), 7,04 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,26 (br dd, J=18,6, 7,3 Hz, 1H), 4,00 - 3,74 (m, 3H), 2,32 (3H, s).
MS ESI m/z 473,1 (M+H)⁺

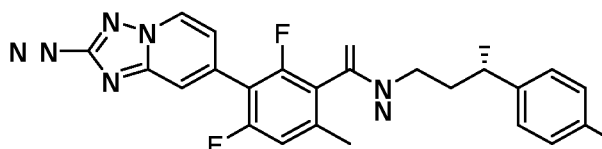
Ejemplo 276: Carbamato de (S)-3-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzamido)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propilo



Una mezcla de (S)-(terc-butoxicarbonil)(7-(3-((2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil)carbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,074 mmol) e isocianato de clorosulfinilo (14,8 μl, 0,148 mmol) en DCM (742 μl) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (186 μl, 0,742 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 8 % B, 8-48 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min. Este proceso dio el compuesto del título carbamato de (S)-3-(3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzamido)-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propilo (22 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 57 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 - 8,94 (m, 1H), 8,61 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,60 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 3H), 7,35 - 7,19 (m, 3H), 7,03 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,93 (dd, J=14,3, 10,0 Hz, 1H), 4,00 - 3,79 (m, 2H).
MS ESI m/z 517,0 (M+H)⁺

Ejemplo 277: (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2,4-difluoro-6-metilbenzamida



277A: 1,3-difluoro-2-iodo-5-metilbenceno: Se agitó una solución de 1,3-difluoro-5-metilbenceno (2,64 g, 20,6 mmol) en THF (50 ml) a -75 °C bajo nitrógeno. Se añadió lentamente BuLi, solución 2,5 M en hexano (9,50 ml, 23,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora antes de añadir lentamente yodo (5,49 g, 21,6 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color canela claro (4,38 g, 17,2 mmol, rendimiento del 84 %).

¹H RMN (499 MHz, cloroformo-d) δ 6,74 (dt, J = 7,8, 0,9 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). ¹⁹F RMN (470 MHz, cloroformo-d) δ -94,00.

277B: Ácido 2,4-difluoro-3-iodo-6-metilbenzoico: Se agitó una solución de diisopropilamina (4,16 ml, 29,2 mmol) en 20 ml de THF a -75 °C bajo nitrógeno. Se añadió lentamente BuLi, solución 2,5 M en hexano (10,3 ml, 25,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente antes de canularla en una solución a -75 °C de 1,3-difluoro-2-yodo-5-metilbenceno (4,36 g, 17,2 mmol) en THF (20 ml). Después de agitar durante 1 hora, se añadió dióxido de carbono (6,04 g, 137 mmol) (hielo seco triturado). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente con agitación. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua y se neutralizó con 60 ml de HCl acuoso 1 N y luego se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color canela oscuro (3,59 g, 12,1 mmol, 70 % de rendimiento crudo). El material se usó tal cual sin purificación adicional en las etapas posteriores.

277C: 2,4-Difluoro-3-iodo-6-metilbenzoato de metilo: A una solución de ácido 2,4-difluoro-3-yodo-6-metilbenzoico (3,59 g, 12,1 mmol) en DMF (20 ml) se añadió K₂CO₃ (3,33 g, 24,1 mmol) seguido de MeI (1,13 ml, 18,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color canela. El material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice, gradiente de hexanos al 100 % a EtOAc al 40 % en hexanos para proporcionar el producto deseado (2,67 g, 8,6 mmol, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

¹H RMN (499 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,96 (ddd, *J* = 10,1, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

¹⁹F RMN (470 MHz, cloroformo-*d*) δ -111,06, -112,18.

MS ESI *m/z* 313,2 (M+H)⁺

277D: 3-(2-Amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2,4-difluoro-6-metilbenzoato[piridin-7-il]-2,4-difluoro-6-metilbenzoato de metilo: En una botella a presión de 150 ml, una mezcla de 2,4-difluoro-3-yodo-6-metilbenzoato de metilo (825 mg, 2,64 mmol), bis(pinacolato)diboro (839 mg, 3,30 mmol), acetato de potasio (778 mg, 7,93 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(ii) (97 mg, 0,132 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) (desgasificado con nitrógeno) se agitó a 100 °C. Después de 1 hora, LCMS mostró que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción bruta se añadió dioxano (2 ml), 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-amina (562 mg, 2,64 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (86 mg, 0,106 mmol) y K₃PO₄ acuoso 2 M (3,30 ml, 6,60 mmol). Después de burbujear nitrógeno durante 5 min, la mezcla se agitó a 100 °C durante 11 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron. La TLC de sílice (80 % EtOAc/hexano) mostró una mancha azul polar (R_f ~ 0,2) con una pequeña cola. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente de elución de hexanos al 100 % hasta EtOAc al 90 % en hexanos para proporcionar el producto deseado (310 mg, 0,974 mmol, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

¹H RMN (499 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,38 (dd, *J* = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,94 (ddd, *J* = 10,1, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 6,71 (ddd, *J* = 6,9, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,24 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H).

¹⁹F RMN (470 MHz, cloroformo-*d*) δ -110,53, -110,65.

MS ESI *m/z* 319,1 (M+H)⁺

277E: Ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2,4-difluoro-6-metilbenzoico: A una solución de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2,4-difluoro-6-metilbenzoato de metilo (310 mg, 0,974 mmol) en THF (4 ml) se añadió LiOH, 2 M acuoso (1,95 ml, 3,90 mmol) y MeOH (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió HCl acuoso 1N (4 ml) y los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar un sólido de color canela (600 mg, 0,974 mmol, rendimiento crudo del 100 % asumido con una pureza del 60 %). El material se usó tal cual sin purificación adicional en las etapas posteriores.

MS ESI *m/z* 305,4 (M+H)⁺

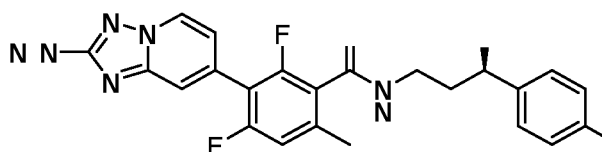
277: Una mezcla de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2,4-difluoro-6-metilbenzoico (40 mg, 0,079 mmol), BOP (52,3 mg, 0,118 mmol), clorhidrato de (S)-3-amino-1-(4-clorofenil)propan-1-ol (21 mg, 0,095 mmol) y base de Hunig (0,069 ml, 0,39 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con una pequeña cantidad de MeOH y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 14 % B, 14-54 % B durante 20 minutos, luego una retención de 4 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2,4-difluoro-6-metilbenzamida (28,4 mg, 0,060 mmol, 76 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J* = 6,8, 1,0 Hz, 1H), 7,36 (q, *J* = 8,5 Hz, 4H), 7,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,28 (hept, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,78 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H).

¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -115,16, -115,28.

MS ESI *m/z* 472,4 (M+H)⁺

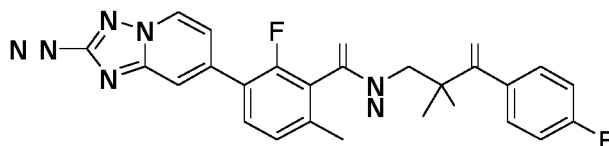
Ejemplo 278: (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-2,4-difluoro-6-metilbenzamida



Una mezcla de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,4-difluoro-6-metilbenzoico (40 mg, 0,079 mmol), BOP (52,3 mg, 0,118 mmol), clorhidrato de (*R*)-3-amino-1-(4-clorofenil) propan-1-ol (21 mg, 0,095 mmol) y base de Hunig (0,069 ml, 0,39 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con una pequeña cantidad de MeOH y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 14 % B, 14-54 % B durante 20 minutos, luego una retención de 4 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (*R*)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2,4-difluoro-6-metilbenzamida (21,9 mg, 0,046 mmol, 58 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 4H), 7,30 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 4,63 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,29 (hept, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,79 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H).
MS ESI *m/z* 472,4 (M+H)⁺

Ejemplo 279: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-*N*-(3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-3-oxopropil)-6-metilbenzamida



279A: 1-(4-fluorofenil)-2-metilprop-2-en-1-ol: En un matraz de fondo redondo secado al horno de 250 ml se disolvió 4-fluorobenzaldehído (1,24 g, 9,99 mmol) en THF (20 ml) para proporcionar una solución incolora. Se añadió por goteo a temperatura ambiente el bromuro de magnesio prop-1-en-2-il, solución 0,5 M en THF (22,0 ml, 11,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto crudo como un aceite ligeramente tostado (2,12 g, 9,99 mmol, se supone un rendimiento crudo del 100 %). El material se usó tal cual en etapas posteriores sin purificación adicional.

279B: (4-fluorofenil)(2-metiloxiran-2-il)metanol: En un matraz de fondo redondo secado al horno de 250 ml se disolvió 1-(4-fluorofenil)-2-metilprop-2-en-1-ol (831 mg, 5,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) para proporcionar una solución incolora. Se añadió *m*-CPBA (863 mg, 5,00 mmol) seguido de bicarbonato de sodio (420 mg, 5,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter y agua. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y con salmuera. Después, la solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo en forma de un aceite amarillo claro (836 mg, rendimiento bruto del 92 % en dos etapas). El material se usó tal cual en etapas posteriores sin purificación adicional.

279C: 3-amino-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropano-1,2-diol: En un vial de presión de 20 ml se combinaron (4-fluorofenil)(2-metiloxiran-2-il)metanol (274 mg, 1,50 mmol) y amoniaco, 7 M en MeOH (2,00 ml, 14,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego, la reacción se calentó a 65 °C durante 5 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío para dejar el producto deseado crudo como un aceite denso ligeramente tostado (200 mg, 1,01 mmol, rendimiento del 67 %). El material se usó tal cual sin purificación adicional.
MS ESI *m/z* 200,1 (M+H)⁺

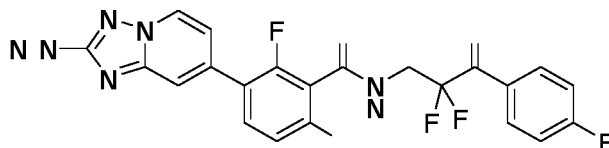
279D: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-*N*-(3-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida: Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoato de litio (58,4 mg, 0,200 mmol) y BOP (133 mg, 0,300 mmol), 3-amino-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropano-1,2-diol (39,8 mg, 0,200 mmol) y base de Hunig (0,140 ml, 0,800 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-*N*-(3-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida cruda (0,062 g, 0,133 mmol, rendimiento del 66 %) que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.
MS ESI *m/z* 468,3 (M+H)⁺

279: Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-*N*-(3-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-6-metilbenzamida (0,062 g, 0,133 mmol) e IBX (0,067 g, 0,239 mmol) en DMSO (1 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla se diluyó con una pequeña cantidad de metanol y se filtró para preparar una muestra para la purificación por HPLC preparativa de fase inversa. El material crudo se purificó mediante

LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 11 % B, 11-51 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge fenil, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 16 % B, 16-46 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metil-3-oxopropil)-6-metilbenzamida (2,0 mg, 0,0043 mmol, 3 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 – 8,57 (m, 2H), 8,27 (dd, *J* = 8,6, 5,7 Hz, 2H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).
MS ESI *m/z* 466,2 (M+H)⁺

Ejemplo 280: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)-2-fluorobenzamida



280A: (Terc-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-3-((2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamoil)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo: En un vial de presión de 1 dram, una solución de (*R*)-(terc-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-3-((2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)carbamoil)-2-fluorofenil)-[1,2,4] triazolo [1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (73,0 mg, 0,105 mmol) y periodinano de Dess-Martin (134 mg, 0,316 mmol) en CH₂Cl₂ (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se cargó directamente en un cartucho de gel de sílice de 4 g y se eluyó con EtOAc. Las fracciones de producto deseadas se combinaron y concentraron hasta un aceite de color canela (68,6 mg, rendimiento del 94 %) que se usó directamente en el siguiente paso.

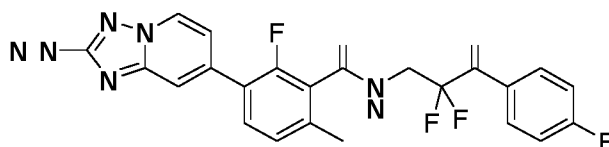
MS ESI *m/z* 692,6 (M+H)⁺

280: Una solución de (terc-butoxicarbonil)(7-(4-cloro-3-((2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamoil)-2-fluorofenil)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (68,6 mg, 0,099 mmol) en CH₂Cl₂ (0,8 ml) se trató con TFA (500 µl, 6,49 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 17 % B, 17-57 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)-2-fluorobenzamida (14,3 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 29 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,39 (dd, *J* = 13,5, 9,2 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,76 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 1H), 7,50 (dd, *J* = 19,5, 9,9 Hz, 3H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 4,29 – 4,13 (m, 2H); ¹⁹F RMN (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -102,47, -103,90, -116,98.

MS ESI *m/z* 492,4 (M+H)⁺

Ejemplo 281: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



281A: 3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida: A una solución de ácido 3-

bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (5,23 g, 22,4 mmol) en DMF (30 ml) se añadió HATU (10,5 g, 27,6 mmol) seguido de DIPEA (7,53 ml, 43,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió a la mezcla 3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (3,54 g, 17,25 mmol) y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió EtOAc, la mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante

5 cromatografía en gel de sílice (120 g, gradiente de elución de 100 % de hexanos a 100 % de EtOAc) para proporcionar 3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (6,80 g, 16,2 mmol, rendimiento del 94 %).

MS ESI m/z 422,3 (M+H)⁺

10 **281B:** (7-(3-((2,2-Difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)carbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamatoa]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo: Se cargó un vial a presión con una barra de agitación, *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (307 mg, 0,667 mmol), 3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (233,7 mg, 0,556 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (27 mg, 0,033 mmol), dioxano (2,8 ml) y

15 solución acuosa 2M de fosfato tripotásico (0,834 ml, 1,67 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando con una corriente de nitrógeno. El vial se selló y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 hoas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice (24 g), gradiente de elución de hexanos al 100 % a EtOAc al 50 % en hexanos para proporcionar el producto

20 deseado (336 mg, 0,498 mmol, rendimiento del 90 %) como un aceite ligeramente tostado.

MS ESI m/z 674,4 (M+H)⁺

281C: (Terc-butoxicarbonil)(7-(3-((2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamatoa]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo: En un vial de presión de 1 dram, una solución de (terc-butoxicarbonil)(7-(3-((2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)carbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (89,0 mg, 0,132 mmol) y periodinano de Dess-Martin (84,0 mg, 0,198 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho de gel de sílice de 4 g y se eluyó con EtOAc. Las fracciones de producto deseadas se combinaron y

25 concentraron hasta un aceite de color canela (90 mg, 0,132 mmol, rendimiento crudo del 100 %) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

MS ESI m/z 672,3 (M+H)⁺

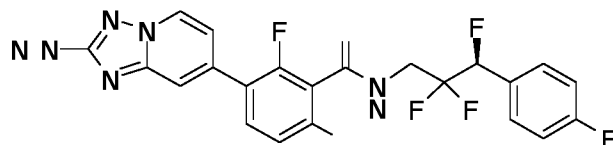
281: Una solución de (terc-butoxicarbonil)(7-(3-((2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)carbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (89,0 mg, 0,133 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se trató con TFA (1,0 ml, 12 mmol) y la mezcla resultante se se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DMF y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 14 % B, 14-54 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al

35 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)-2-metilbenzamida (11,8 mg, 18 µmol, rendimiento del 14 %).

45 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,21 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J* = 7,3, 3,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 7,60 (dd, *J* = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 7,48 (q, *J* = 9,7 Hz, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,19 (td, *J* = 15,5, 6,1 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H).

MS ESI m/z 472,2 (M+H)⁺

50 **Ejemplo 282:** (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)benzamida



55 **282A:** (*R*)-2-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)isoindoline-1,3-diona: A una mezcla de (*R*)-3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (1,30 g, 6,34 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió anhídrido ftálico (1,15 g, 7,76 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en tolueno (70 ml), se trató con tamices 4A mol y se calentó a 115 °C durante 8,5 h. La reacción se filtró a través de una pequeña capa de Celite y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g de sílice, gradiente de diclorometano al 100 % hasta EtOAc al 100 %). Las fracciones que contenían

60 producto limpio se combinaron y concentraron para proporcionar (*R*)-2-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)

isoindolina-1,3-diona (1,68 g, 5,01 mmol, 79 % producir).

^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,47 (dd, $J=8,3, 5,4$ Hz, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 4,84 (dt, $J=18,4, 4,8$ Hz, 1H), 4,40 - 4,13 (m, 2H), 3,80 (d, $J=5,0$ Hz, 1H).

5

282B: (S)-2-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)isoindolina-1,3-diona:

A una suspensión de (R)-2-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)propil)isoindolin-1,3-diona (1,0 g, 4,7 mmol) en diclorometano (12 ml) se añadió DAST (3,2 ml, 24 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con diclorometano (175 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (120 g de sílice, gradiente de diclorometano al 100 % hasta EtOAc al 100 %). Las fracciones que contenían producto limpio se combinaron y concentraron para proporcionar (R)-2-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)propil) isoindolina-1,3-diona (406 mg, 1,21 mmol, 25 % producir).

10

^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,47 (dd, $J=8,3, 5,4$ Hz, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 4,84 (dt, $J=18,4, 4,8$ Hz, 1H), 4,40 - 4,13 (m, 2H), 3,80 (d, $J=5,0$ Hz, 1H).

15

^{19}F RMN (471 MHz, CLOROFORMO- d) δ -110,69 - -111,96 (m, 1F), -115,31 - -116,56 (m, 1F), -191,69 (ddd, $J=44,5, 10,6, 8,5$ Hz, 1F)

20

282C: (S)-2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina: A una suspensión de (S)-2-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)isoindolina-1,3-diona (406 mg, 1,20 mmol) en etanol se añadió hidrato de hidrazina, 50 -60 % (1,00 ml, 17,5 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 10 min. La reacción se diluyó con etanol (3 ml), el precipitado blanco resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató con diclorometano y el precipitado blanco resultante se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar (S)-2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil) propan-1-amina (229 mg, 1,11 mmol, 92 % de rendimiento).

25

^1H RMN (500 MHz, cloroFORM- d) δ 7,44 (dd, $J=8,0, 5,6$ Hz, 2H), 7,13 (t, $J=8,6$ Hz, 2H), 5,79 - 5,57 (m, 1H), 3,32 - 3,00 (m, 2H), 1,50 - 1,18 (m, 2H).

MS ESI m/z 207,8 (M+H) $^+$

30

282: A una solución de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (20 mg, 0,065 mmol), (S)-2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina (15 mg, 0,072 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (35 μ l, 0,20 mmol) en DMF (1 ml) se añadió BOP (40 mg, 0,090 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 d, luego la mezcla se filtró y se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 19 % B, 19-59 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-*N*-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)benzamida (22,3 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 69 %).

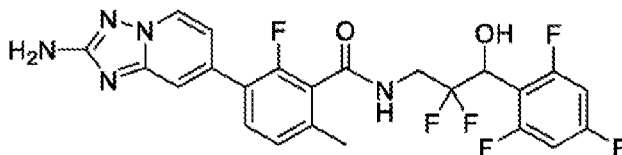
35

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 4H), 7,33 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,05 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,18 - 5,88 (m, 3H), 4,05 - 3,84 (m, 2H).

45

MS ESI m/z 496,0, 497,9 (M+H) $^+$

Ejemplo 283: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- a]piridin-7-il)-*N*-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2,4,6-trifluorofenil)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



enantiómero 1

50

283A: 2,2-Difluoro-3-hidroxi-3-(2,4,6-trifluorofenil)propanoato de metilo: A un matraz seco de fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml bajo nitrógeno se añadió zinc (2,50 g, 38,2 mmol) y THF anhidro (100 ml). La reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se colocó en un baño de aceite a 75 °C y se trató lentamente con bromodifluoroacetato de etilo (4,2 ml, 34,5 mmol) durante 3-4 min. La reacción se calentó a reflujo durante 5 min, luego se trató con 2,4,6-trifluorobenzaldehído (5,00 g, 31,2 mmol) y se calentó a 75 °C durante 5,5 horas. La reacción se filtró a través de un lecho pequeño de Celite y el filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se redisolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso 1 N (2 x 20 ml), salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se

55

evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (80 g de sílice, gradiente de 100 % de hexanos a 100 % de acetato de etil) para proporcionar 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2,4,6-trifluorofenil)propanoato de etilo (4,61 g, 16,2 mmol, rendimiento del 52 %).

- 5 ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 6,76 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 5,52 (ddd, $J=19,5, 11,1, 5,1$ Hz, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 2H), 3,19 (dt, $J=11,0, 4,0$ Hz, 1H), 1,40 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

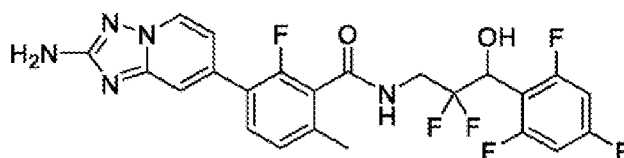
- 10 **283B**: 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2,4,6-trifluorofenil)propanamida: A una solución de 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2,4,6-trifluorofenil) propanoato de etilo (2,60 g, 9,15 mmol) en metanol (5 ml) se añadió amoniaco 7 M en metanol (6,80 ml, 47,6 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 195 min. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2,4,6-trifluorofenil)propanamida (2,17 g, 8,51 mmol, rendimiento del 93 %) que se usó sin purificación en las etapas posteriores.
MS ESI m/z 253,85 (M-H)⁻

- 15 **283C**: 3-amino-2,2-difluoro-1-(2,4,6-trifluorofenil)propan-1-ol: A una solución de 2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2,4,6-trifluorofenil)propanamida (1,26 g, 4,94 mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadió una solución de complejo de sulfuro de dimetil borano, 2,0 M en THF (7,50 ml, 15,0 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con metanol (30 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se redisolvió en metanol (35 ml) y se evaporó a sequedad nuevamente para proporcionar 3-amino-2,2-difluoro-1-(2,4,6-trifluorofenil)propan-1-ol (1,22 g, 5,0 mmol, rendimiento cuantitativo).
MS ESI m/z 241,85 (M+H)⁺

- 25 **283**: A un vial de reacción seco se añadió ácido 3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (200 mg, 0,518 mmol), 3-amino-2,2-difluoro-1-(2,4,6-trifluorofenil) propan-1-ol (135 mg, 0,560 mmol), CH_2Cl_2 anhidro y *N,N*-diisopropiletilamina (450 μl , 2,58 mmol). La reacción se lavó brevemente con nitrógeno, luego se trató con BOP (300 mg, 0,678 mmol) y el resultado se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los volátiles se eliminaron bajo una suave corriente de nitrógeno y el residuo se redisolvió en metanol (2 ml), se trató con HCl 4 N en dioxano (4,0 ml, 16 mmol) y se calentó a 60 °C durante 90 min. La reacción se trató con HCl 4 N adicional en dioxano (2,0 ml, 8,0 mmol) y se calentó a 60 °C durante 3,5 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 12 % B, 12-52 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El racemato así aislado se sometió además de una separación quiral SFC con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 60 % CO_2 /40 % MeOH p / 0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 60 % CO_2 / 40 % MeOH w/0, 1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: Inyecciones de 1500 μl de 10,6 mg disueltos en 3 ml de MeOH. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y se secaron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2,4,6-trifluorofenil) propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (28,5 mg, 0-0560 mmol, ee > 95 %, 34 % de rendimiento) como primer isómero de elución. La estereoquímica absoluta no fue determinada.

- 45 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,03 (br t, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 3H), 7,05 (br d, $J=6,7$ Hz, 1H), 5,35 - 5,17 (m, 1H), 4,09 - 3,88 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).
MS ESI m/z 510,3 (M+H)⁺

- 50 **Ejemplo 284**: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2,4,6-trifluorofenil)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida

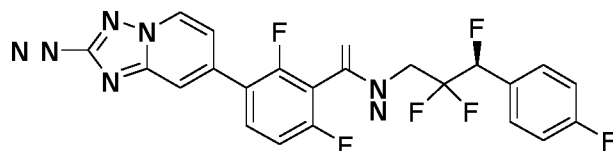


enantiómero 2

- 55 El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-hidroxi-3-(2,4,6-trifluorofenil)propil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2 (29,2 mg, 0,057 mmol, ee > 95 %, 35 % de rendimiento) como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo **283**, La estereoquímica absoluta no fue determinada.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (br t, *J*=6,1 Hz, 1H), 8,59 (br d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,58 (br t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 3H), 7,09 - 6,99 (m, 1H), 5,32 - 5,16 (m, 1H), 4,11 - 3,89 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).
MS ESI m/z 510,3 (M+H)⁺

5 **Ejemplo 285:** (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluoro-*N*-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)benzamida



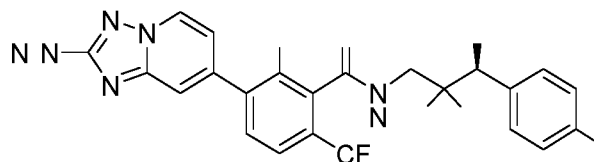
10 **285A:** Ácido 3-(2-(di-(*tert*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorobenzoico: A una solución de *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,80 g, 3,91 mmol), ácido 3-bromo-2,6-difluorobenzoico (1,11 g, 4,69 mmol) y fosfato tripotásico, solución acuosa 2 M (9,78 ml, 19,5 mmol) en dioxano (19,5 ml) se añadió [1,1'-bis (di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,127 g, 0,196 mmol). La
15 reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 60 °C durante 5 hora. La mezcla cruda se acidificó con ácido acético (2,24 ml, 39,1 mmol), se concentró sobre Celite y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (80 g de sílice, gradiente de diclorometano al 100 % a EtOAc/diclorometano al 50 %). Las fracciones que
20 contenían producto limpio se combinaron y concentraron para proporcionar ácido 3-(2-(di-(*tert*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorobenzoico (1,50 g, 3,06 mmol, 78 % de rendimiento).
MS ESI m/z 491,1 (M+H)⁺

25 **285B:** Ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorobenzoico: A una solución de ácido 3-(2-(di-(*tert*-butoxicarbonil) amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorobenzoico (1,27 g, 2,58 mmol) en diclorometano, se añadió TFA (6,46 ml, 84,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se
30 eliminaron al vacío para proporcionar ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2,6-difluorobenzoico (0,50 g, 1,7 mmol, 67 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional.
MS ESI m/z 290,8 (M+H)⁺

35 **285:** A un vial de reacción seco se añadió ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2,6-difluorobenzoico (20 mg, 0,069 mmol), (S)-2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina (15 mg, 0,072 mmol), DMF (1,0 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (35 µl, 0,20 mmol). La reacción se lavó abundantemente con nitrógeno, se trató con BOP (40 mg, 0,090 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3,5 días. El producto crudo se purificó mediante LCMS
40 preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 17 % B, 17-57 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6 -difluoro-*N*-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)benzamida (14,8 mg, 0,0310 mmol, 45 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (t, *J*=6,1 Hz, 1H), 8,62 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,72 (m, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 3H), 7,33 (br t, *J*=8,7 Hz, 3H), 7,04 (br d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,18 - 5,87 (m, 3H), 4,08 - 3,80 (m, 2H).
MS ESI m/z 480,0 (M+H)⁺

45 **Ejemplo 286:** (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-*N*-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)-6-(trifluorometil)benzamida



50 **286A:** Ácido 3-(2-(di-(*tert*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-trifluorometilbenzoico: A una solución de *N,N*-bis-Boc-2-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,00 g, 4,34 mmol), ácido 3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (1,30 g, 4,53 mmol) y acetato de potasio, 2,0 M en agua (6,62 ml, 13,3 mmol) en dioxano (40 ml) se añadió con complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (350 mg, 0,429 mmol). La reacción se purgó con argón
55 y se calentó a 80 °C durante 2,5 h. La reacción se trató con ácido 3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico adicional (200 mg, 0,697 mmol) y catalizador adicional (50 mg, 0,060 mmol), se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó

a 80 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (750 ml) y agua (50 ml). La capa de agua se ajustó a pH = 4 y se lavó con acetato de etilo (1 x 125 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 30 ml), salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (20 g de sílice, gradiente de diclorometano al 100 % a metanol/diclorometano 1:1 al 35 %) y las fracciones que contenían el producto limpio se combinaron y concentraron para proporcionar ácido 3-(2-(di-(terc-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-6-trifluorometilbenzoico (3,53 g, > 100 % de rendimiento) que se utilizó sin más purificación.

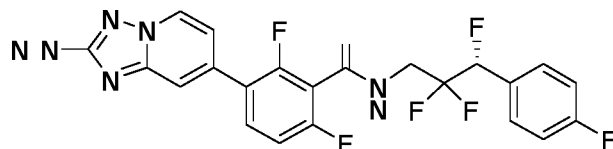
MS ESI m/z 541 (M+H)⁺

286: A una solución de ácido 3-(2-(di-(terc-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-2-fluoro-6-trifluorometilbenzoico (25 mg, 0,046 mmol), (S)-2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina (14 mg, 0,068 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (35 µl, 0,20 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se añadió BOP (40 mg, 0,090 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 hora. Los volátiles se eliminaron bajo una suave corriente de nitrógeno y el producto crudo se disolvió en metanol (800 µl), se trató con cloruro de hidrógeno, solución 4,0 M en 1,4-dioxano (1,5 ml, 6,00 mmol) y se calentó a 60 C durante 3 horas. El producto crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 22 % B, 22-62 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-difluoro-N-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)-6-(trifluorometil)benzamida (9,2 mg, 0,017 mmol, 36 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (t, J=6,1 Hz, 1H), 8,65 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,93 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 3H), 7,33 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,09 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 6,04 - 5,83 (m, 1H), 4,03 - 3,80 (m, 2H)

MS ESI m/z 529,9 (M+H)⁺

Ejemplo 287: (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluoro-N-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)benzamida



287A: (S)-2-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-propil)isoindolina-1,3-diona: Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **282A**, excepto que se utiliza (S)-3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (1,30 g, 6,34 mmol) como material de partida, (S)-2-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-propil)isoindolin-1,3-diona (1,72 g, 5,00 mmol, 81 %).

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,99 - 7,89 (m, 2H), 7,82 (dd, J=5,5, 3,0 Hz, 2H), 7,48 (dd, J=8,3, 5,5 Hz, 2H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,84 (dt, J=18,5, 4,6 Hz, 1H), 4,42 - 4,14 (m, 2H), 3,79 (d, J=5,0 Hz, 1H).

MS ESI m/z 333,9 (M-H)⁻

287B: (R)-2-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)isoindolina-1,3-diona: Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo **282B**, excepto que se utilizó (S)-2-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-propil)isoindolina-1,3-diona (1,72 g, 5,13 mmol) como material de partida, se aisló (R)-2-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)isoindolina-1,3-diona (255 mg, 0,756 mmol, rendimiento del 15 %).

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,98 - 7,86 (m, 2H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,49 (dd, J=8,4, 5,4 Hz, 2H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 5,72 - 5,53 (m, 1H), 4,40 - 4,17 (m, 2H).

287C: (R)-2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina: Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo **282C**, excepto que se uso (R)-2-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)isoindolina-1,3-diona (500 mg, 1,48 mmol) como material de partida, se aisló (R)-2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina (304 mg, 1,47 mmol, rendimiento del 99 %).

¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,44 (dd, J=8,4, 5,4 Hz, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 5,81 - 5,57 (m, 1H), 3,30 - 3,02 (m, 2H).

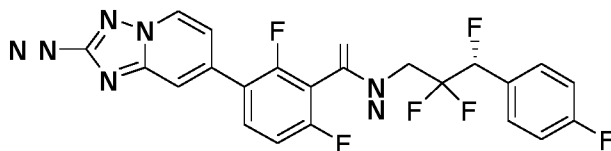
MS ESI m/z 207,9 (M+H)⁺

287: (R)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluoro-N-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)benzamida: A una solución de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2,6-difluorobenzoico (15,2 mg, 0,0520 mmol), (R)-

2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina (11,8 mg, 0,0570 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (40 μ l, 0,23 mmol) en DMF (750 μ l) BOP (37 mg, 0,084 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El producto crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15 % B, 15-55 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 2 0 ml/min; Column Temperature: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (*R*)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2,6-difluoro-*N*-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)benzamida (12,4 mg, 0,0260 mmol, 49 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (br t, *J*=5,9 Hz, 1H), 8,63 (d, *J*=6,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,68 (m, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 3H), 7,33 (br t, *J*=8,8 Hz, 3H), 7,04 (br d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,16 - 5,89 (m, 3H), 4,08 - 3,80 (m, 2H).
MS ESI *m/z* 480,0 (M+H)⁺

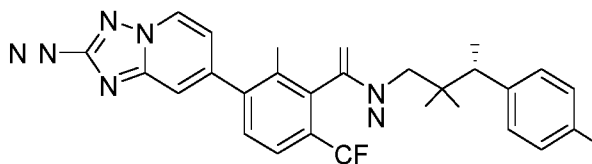
Ejemplo 288: (*R*)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-*N*-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)benzamida



A una solución de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-6-cloro-2-difluorobenzoico (17 mg, 0,055 mmol), (*R*)-2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina (12,8 mg, 0,0620 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (40 μ l, 0,23 mmol) en DMF (750 μ l) BOP (37 mg, 0,084 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El producto crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 18 % B, 18-58 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (*R*)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-*N*-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)benzamida (17,4 mg, 0,0350 mmol, 63 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (t, *J*=6,1 Hz, 1H), 8,64 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,76 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 4H), 7,34 (t, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,04 (br d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,15 - 5,90 (m, 3H), 4,03 - 3,81 (m, 2H).
MS ESI *m/z* 495,9, 497,9 (M+H)⁺

Ejemplo 289: (*R*)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-*N*-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)-6-(trifluorometil)benzamida

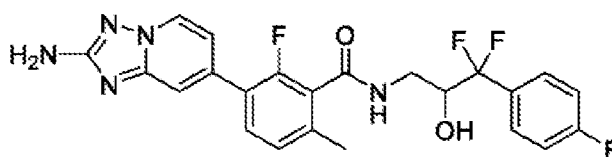


A una solución de ácido 3-(2-(di-(*tert*-butoxicarbonil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-trifluorometilbenzoico (30 mg, 0,056 mmol), (*R*)-2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propan-1-amina (12,8 mg, 0,0620 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (40 μ l, 0,23 mmol) en DMF (750 μ l) se añadió BOP (37 mg, 0,084 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los volátiles se eliminaron bajo una suave corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en metanol (500 μ l), se trató con HCl 4 M en dioxano (1,5 ml, 6 mmol) y se calentó a 65 °C durante 18 horas. El residuo crudo se purificó mediante LCMS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 20 % B, 20-60 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El material se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 18 % B, 18-58 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección

de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (*R*)-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2 - difluoro-*N*-(2,2,3-trifluoro-3-(4-fluorofenil)propil)-6-(trifluorometil)benzamida (10,7 mg, 0,0200 mmol, 36 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,31 (t, *J*=6,1 Hz, 1H), 8,69 (d, *J*=6,9 Hz, 1H), 8,04 - 7,88 (m, 1H), 7,77 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (br dd, *J*=7,8, 5,7 Hz, 2H), 7,34 (t, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,12 - 5,87 (m, 1H), 4,05 - 3,81 (m, 2H).
MS ESI *m/z* 530,0 (M+H)⁺

Ejemplo 290: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



enantiómero 1

290A: 2,2-Difluoro-2-(4-fluorofenil)acetato de etilo: Una mezcla de 1-fluoro-4-yodobenceno (7,95 ml, 68,9 mmol), 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (8,84 ml, 68,9 mmol) y cobre (11,4 g, 179 mmol) en DMSO (172 ml) se calentó en un baño de aceite a 70 °C durante 12 horas. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con éter (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetato de etilo crudo (13,0 g, 59,6 mmol, rendimiento del 86 %). Este producto se utilizó directamente en los pasos posteriores sin más purificación.

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,66 - 7,61 (m, 3H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 4,33 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,34 - 1,29 (m, 3H).

290B: 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etan-1-ol: A una solución de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetato de etilo (0,500 g, 2,29 mmol) en metanol (5,73 ml) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (0,130 g, 3,44 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el metanol al vacío y se añadió HCl acuoso 1N. La capa acuosa se extrajo con éter (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etan-1-ol (0,350 g, 1,99 mmol, rendimiento del 87 %).

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,16 (t, *J*=8,5 Hz, 2H), 3,99 (br t, *J*=13,1 Hz, 2H), 1,95 (br s, 1H).

290C: 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetaldehído: A una solución de cloruro de oxalilo (239 µl, 2,73 mmol) en DCM (9 ml) a -78 °C se añadió DMSO (403 µl, 5,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió una solución de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etan-1-ol (400 mg, 2,27 mmol) en DCM (2 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió trietilamina (1,42 ml, 10,2 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (x3). Así, se obtuvo 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetaldehído crudo (0,35 g, 2,0 mmol, rendimiento del 89 %). Este material se utilizó inmediatamente en el siguiente paso tal cual.

290D: 1,1-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-nitropropan-2-ol: Una mezcla de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetaldehído (240 mg, 1,38 mmol), nitrometano (221 µl, 4,14 mmol) y carbonato de potasio (57,1 mg, 0,414 mmol) en THF (4,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó con EtOAc. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (0,50 mm de espesor) eluyendo con acetato de etilo al 30 % /hexanos para proporcionar 1,1-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-nitropropan-2-ol (60 mg, 0,255 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

¹H RMN (500 MHz, cloroFORM-*d*) δ 7,56 (dd, *J*=8,6, 5,1 Hz, 2H), 7,20 (t, *J*=8,3 Hz, 2H), 4,85 - 4,70 (m, 2H), 4,60 - 4,54 (m, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 1H).
LC/MS ESI/APCI *m/z* 234,05 (M+H)⁺

290E: 3-amino-1,1-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-2-ol: Una mezcla de 1,1-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-nitropropan-2-ol (260 mg, 1,11 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % (118 mg, 0,111 mmol) en MeOH (3,7 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 ATM, globo) durante 12 horas. Después de la filtración y evaporación, el 3-amino-1,1-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-2-ol crudo (230 mg, 1,12 mmol, rendimiento del 100 %) se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC/MS ESI/APCI m/z 205,75 (M+H)⁺

290F: 3-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida: En un vial de reacción de 20 ml se combinaron ácido 3-(*N,N*-bis-Boc-2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (156 mg, 0,322 mmol), 3-amino-1,1-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-2-ol (60 mg, 0,292 mmol), BOP (155 mg, 0,351 mmol), y diisopropiletil amina (153 µl, 0,877 mmol) en DCM (2,9 ml) para proporcionar una solución de color canela. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Las fracciones limpias se concentraron bajo presión reducida para producir 3-(2-*N,N*-bis-Boc-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (117 mg, 0,174 mmol, 59 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,59 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (dd, *J*=8,5, 5,2 Hz, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 1H), 6,31 (br t, *J*=5,8 Hz, 1H), 4,26 (br dd, *J*=13,4, 7,9 Hz, 1H), 4,15 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 4,00 (ddd, *J*=14,3, 7,0, 3,2 Hz, 1H), 3,57 (ddd, *J*=13,9, 8,5, 5,3 Hz, 3H), 3,34 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,53 - 1,50 (m, 20H), 0,86 (br s, 1H).

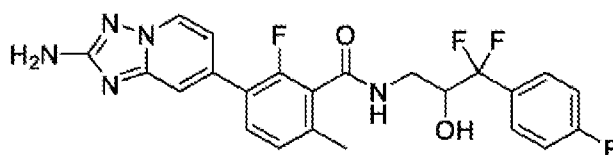
LC/MS ESI/APCI m/z 674,10 (M+H)⁺

290: En un vial se combinaron 3-(2-*N,N*-bis-Boc-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (117 mg, 0,174 mmol) y solución de cloruro de hidrógeno, 4 M en dioxano (434 µl, 1,74 mmol) en dioxano (347 µl) para proporcionar una solución de color canela. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se concentró al vacío. El aislado 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (49,1 mg, 0,104 mmol) se sometió a separación quiral con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Quiral AD, 4,6 x 100 mm. 5 micras; Fase móvil: 65 % CO₂/ 35 % IPA w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: Quiral AD, 30 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 65 % CO₂/ 35 % IPA w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 100 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 3000 µl 49,1 mg disueltos en 9 ml de MeOH/ACN. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y se secaron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 1 (11,1 mg, 0,023 mmol, > 95 % ee, 14 % de rendimiento). No se determinó la estereoquímica relativa y absoluta.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (br t, *J*=5,6 Hz, 1H), 8,58 (d, *J*=6,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (br t, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,21 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,05 (br d, *J*=6,9 Hz, 1H), 6,12 (br d, *J*=6,1 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,30 (s, 3H).

LC/MS ESI/APCI m/z 474,12 (M+H)⁺

Ejemplo 291: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



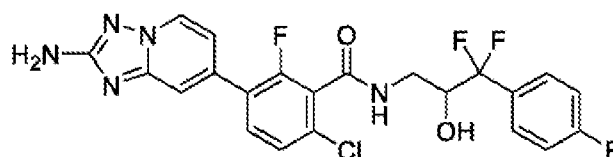
enantiómero 2

El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida enantiómero 2 (9,9 mg, 0,021 mmol, 12 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 290.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (br t, *J*=5,6 Hz, 1H), 8,58 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (br t, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,21 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,05 (br d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,13 (br s, 1H), 3,66 - 3,50 (m, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 1H), 2,30 (s, 3H).

LC/MS ESI/APCI m/z 474,12 (M+H)⁺

Ejemplo 292: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-2-fluoro-*N*-(1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-6-metilbenzamida



enantiómero 1

5 **292A:** 2,2-Difluoro-2-(4-fluorofenil)acetato de etilo: Una suspensión de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (7,74 ml, 60,4 mmol), 1-fluoro-4-yodobenceno (13,4 g, 60,4 mmol) y cobre (9,97 g, 157 mmol) en DMSO (151 ml) se calentó a 75 °C durante 12 horas. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con éter tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil) acetato de etilo (12,0 g, 55,0 mmol, 91 % de rendimiento). Este material no era puro pero se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

10 **292B:** 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etan-1-ol: A una solución de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetato de etilo (5,67 g, 26,0 mmol) en éter (65,0 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (1,48 g, 39,0 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió sulfato de sodio decahidratado y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se formó una suspensión blanca. La mezcla de reacción se filtró para proporcionar 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil) etan-1-ol (3,00 g, 17,0 mmol, rendimiento del 66 %) como un aceite incoloro.

15 ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 3,99 (td, J=13,2, 6,9 Hz, 2H), 2,07 (br s, 1H).

20 **292C:** 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetaldehído: A una solución de cloruro de oxalilo (0,590 ml, 6,74 mmol) en DCM (22,5 ml) a -78 °C se añadió DMSO (0,997 ml, 14,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió una solución de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)etan-1-ol (0,990 g, 5,62 mmol) en DCM (2 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió trietilamina (3,53 ml, 25,3 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. El producto crudo así obtenido se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

25 **292D:** 1,1-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-nitropropan-2-ol: Una mezcla de 2,2-difluoro-2-(4-fluorofenil)acetaldehído (0,98 g, 5,63 mmol), nitrometano (0,452 ml, 8,44 mmol) y carbonato de potasio (0,156 g, 1,13 mmol) en THF (18,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó con acetato de etilo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (0,50 mm de espesor) eluyendo con acetato de etilo al 30 % /hexanos para proporcionar 1,1-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-nitropropan-2-ol (412 mg, 1,75 mmol, 31 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

30 ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,56 (dd, J=8,6, 5,1 Hz, 2H), 7,20 (t, J=8,4 Hz, 2H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 4,72 (dd, J=13,9, 2,2 Hz, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 1H), 2,85 (br s, 1H).
LC/MS ESI/APCI m/z: 234,05 (M-H)⁺

35 **292E:** 3-amino-1,1-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-2-ol: Una mezcla de 1,1-difluoro-1-(4-fluorofenil)-3-nitropropan-2-ol (412 mg, 1,75 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % (186 mg, 0,175 mmol) en MeOH (5,8 ml) se hidrogenó con un balón de hidrógeno (1 ATM) durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite para proporcionar 3-amino-1,1-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-2-ol (335 mg, 1,63 mmol, rendimiento del 93 %) como un aceite incoloro. Este material se usó en pasos posteriores sin purificación adicional.
LC/MS ESI/APCI m/z 205,80 (M+H)⁺

40 **292F:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida: Una mezcla de 3-amino-1,1-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-2-ol (100 mg, 0,487 mmol), ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (149 mg, 0,487 mmol), BOP (237 mg, 0,536 mmol) y diisopropil etil amina (128 µl, 0,731 mmol) en DMF (2,4 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas, y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida racémica (78 mg, 0,158 mmol, 32 % de rendimiento).

45 **292:** El 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida racémico aislado (78 mg, 0,158 mmol) se sometió a separación quirál con las siguientes condiciones:
50 Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación SFC preparativa) Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 60 % CO₂/ 40 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quirál, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 60 % CO₂/ 40 % MeOH w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 3 00 µl 78 mg disueltos en 3 ml

de MeOH. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y se secaron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3,3-difluoro-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida enantiómero 1 (21,2 mg, 0,043 mmol, > 95 % ee, 27 % de rendimiento). No se determinó la estereoquímica relativa y absoluta.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (br t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,72 (br t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,35 (br t, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,04 (br d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,11 (br s, 1H), 3,63 (br d, $J=11,6$ Hz, 1H), 3,45 (br s, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 1H).
LC/MS ESI/APCI m/z 494,05 (M+H)⁺

Ejemplo 293: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-6-metilbenzamida

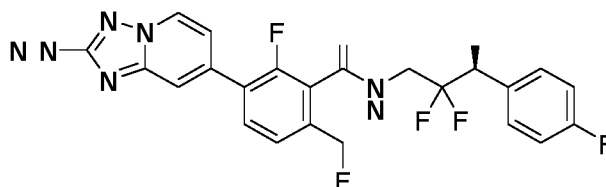


enantiómero 2

El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-(1-fluoro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiбутан-2-il)-6-metilbenzamida enantiómero 2 (21,7 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 27 %) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 292.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (br t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,35 (br t, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,04 (br d, $J=6,7$ Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,10 (br s, 1H), 3,63 (br d, $J=7,6$ Hz, 1H), 3,46 (br d, $J=15,9$ Hz, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 1H).
LC/MS ESI/APCI m/z 494,28 (M+H)⁺

Ejemplo 294: (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(fluorometil)benzamida



294A: (4-bromo-3-fluorofenil)metanol: A una solución de 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (4,00 g, 19,7 mmol) en metanol (39,4 ml) a 0 °C se añadió en porciones borohidruro de sodio (0,745 g, 19,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente temperatura durante 30 min. El metanol se eliminó al vacío, se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar (4-bromo-3-fluorofenil)metanol (3,86 g, 18,8 mmol, rendimiento del 96 %) como un sólido blanco. Este material se utilizó directamente para la posterior reacción de fluoración.

^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,54 (dd, $J=8,1$, 7,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,04 (dd, $J=8,0$, 1,5 Hz, 1H), 4,69 (d, $J=4,9$ Hz, 2H), 1,83 (br d, $J=5,0$ Hz, 1H).

294B: 1-bromo-2-fluoro-4-(fluorometil)benzeno: Se añadió por goteo DAST (2,74 ml, 20,7 mmol) a (4-bromo-3-fluorofenil)metanol (3,86 g, 18,8 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió éter. La capa acuosa se extrajo con éter tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-10 %/hexanos para proporcionar 1-bromo-2-fluoro-4-(fluorometil)benzeno (2,00 g, 9,66 mmol, rendimiento del 51 %) como un aceite incoloro.

^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,17 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,45 - 5,30 (m, 2H).

294C: Ácido 3-bromo-2-fluoro-6-(fluorometil)benzoico: En un matraz de fondo redondo de 100 ml se combinó 1-bromo-

2-fluoro-4-(fluorometil)benceno (0,5 g, 2,415 mmol) y THF (12,1 ml) para proporcionar una solución de color naranja. La solución se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió por goteo 1-bromo-2-fluoro-4-(fluorometil)benceno (0,500 g, 2,42 mmol). La solución cambió de color naranja a verde oscuro tras la adición. La reacción se agitó a -78 °C durante 20 min y luego se inactivó con hielo seco. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un precipitado naranja. La reacción se diluyó en éter y se extrajo 3 veces con hidróxido de sodio 1M. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se volvió a extraer con éter 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto se concentró a presión reducida para producir ácido 3-bromo-2-fluoro-6-(fluorometil)benzoico (424 mg, 1,69 mmol, rendimiento del 70 %).

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,78 (dd, J=8,3, 6,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,70 - 5,58 (m, 2H).
LC/MS ESI/APCI m/z 248,65 (M-H)⁻

294D: (S)-3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(fluorometil)benzamida: A un vial de reacción de 20 ml se añadió (S)-3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil) propan-1-ol (103 mg, 0,504 mmol), ácido 3-bromo-2-fluoro-6-(fluorometil)benzoico (115 mg, 0,458 mmol), BOP(243 mg, 0,550 mmol) y DIPEA (240 µl, 1,37 mmol) en DCM (2,3 ml) para proporcionar una solución incolora. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Las fracciones del producto se combinaron y concentraron para producir (S)-3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(fluorometil) benzamida (158 mg, 0,361 mmol, rendimiento del 79 %).

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,74 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (t, J=7,8 Hz, 2H), 6,59 (br s, 1H), 5,69 - 5,45 (m, 2H), 4,92 (dt, J=19,0, 4,3 Hz, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,01 (br d, J=4,2 Hz, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 437,85 (M+H)⁺

294E: 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina: En un matraz de fondo redondo de 250 ml se combinó 7-bromo-[1,2,4] triazolo [1,5-a]piridin-2-amina (5,00 g, 23,5 mmol), acetato de potasio (6,91 g, 70,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (8,94 g, 35,2 mmol) y aducto Pd(dppf)Cl₂, DCM (0,958 g, 1,173 mmol) en 1,4-dioxano (117 ml) para proporcionar una solución de color naranja. La mezcla de reacción se desgasificó evacuando y volviendo a llenar con nitrógeno 3 veces. El matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de 2 horas, la LC/MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción proporcionó así 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina cruda (6,10 g, 23,5 mmol, se supuso un rendimiento del 100 %) que se usó como mezcla cruda en las reacciones posteriores tal cual.

LC/MS(ESI/APCI) m/z 178,95 [M+H]⁺

294: Se cargó un vial de reacción de 20 ml con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina (47,6 mg, 0,183 mmol) como mezcla de reacción cruda, (S)-3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(fluorometil)benzamida (80,0 mg, 0,183 mmol), fosfato de potasio, tribásico, 2 M acuoso (274 µl, 0,548 mmol) y Pd(dppf)Cl₂, aducto de DCM (7,45 mg, 9,13 µmol) para dar un color una suspensión de color canela. La mezcla de reacción se desgasificó evacuando y volviendo a llenar con nitrógeno 3 veces. El vial de reacción se selló y se calentó a 100 °C en un bloque calefactor durante 2 horas. La reacción se concentró bajo una suave corriente de nitrógeno y se diluyó en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se filtró a través de un lecho de celite y se concentró bajo presión reducida para producir el producto crudo. El producto se diluyó en DMF y se filtró a través de una frita de PTFE de 0,45 µm antes de la purificación. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 11 % B, 11-51 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir (S)-3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(fluorometil)benzamida (35 mg, 0,071 mmol, 39 % de rendimiento).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,78 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 3H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,07 (br d, J=6,9 Hz, 1H), 6,42 (d, J=5,1 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,57 - 5,42 (m, 2H), 5,00 - 4,88 (m, 1H), 3,88 (br s, 2H).

LC/MS ESI/APCI m/z 492,01 (M+H)⁺

Ejemplo 295: (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-(difluorometil)-2-fluorobenzamida



295A: 1-bromo-4-(difluorometil)-2-fluorobenceno: Se añadió por goteo DAST (4,93 ml, 37,3 mmol) a 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (7,57 g, 37,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. Esta mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió éter. La capa acuosa se extrajo con éter tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etil al 0-10 %/hexanos para proporcionar 1-bromo-4-(difluorometil)-2-fluorobenceno (3,50 g, 15,6 mmol, rendimiento del 42 %) como un aceite incoloro.

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,68 (dd, J=8,0, 7,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,77 - 6,45 (t, J = 50 Hz, 1H).

295B: Ácido 3-bromo-6-(difluorometil)-2-fluorobenzoico: En un matraz de fondo redondo de 100 ml se combinaron solución de diisopropilamida de litio, 2 M en THF (1,22 ml, 2,44 mmol) y THF (11,1 ml) para proporcionar una solución de color naranja. La solución se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió por goteo una solución de 1-bromo-4-(difluorometil)-2-fluorobenceno (0,500 g, 2,22 mmol) en THF. La solución cambió de color de naranja a verde oscuro tras la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a -78 °C. Se añadió hielo seco para apagar la reacción. Se desprendió gas tras la adición de hielo seco y la solución se volvió de un color naranja claro. Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un precipitado durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en éter y se extrajo tres veces con hidróxido de sodio acuoso 1 M. Las capas acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla acuosa se volvió a extraer con éter 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para producir ácido 3-bromo-6-(difluorometil)-2-fluorobenzoico (299 mg, 1,11 mmol, rendimiento del 50 %) como un aceite.

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,25 - 6,98 (m, 1H).

295C: (S)-3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-(difluorometil)-2-fluorobenzamida: En un vial de reacción de 10 ml se combinaron (S)-3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil) propan-1-ol (137 mg, 0,669 mmol), ácido 3-bromo-6-(difluorometil)-2-fluorobenzoico (150 mg, 0,558 mmol), BOP (296 mg, 0,669 mmol) y DIPEA (292 µl, 1,67 mmol) en DCM (2,8 ml) para proporcionar una solución incolora. La reacción se agitó durante 2 horas temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para producir (S)-3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-(difluorometil)-2-fluorobenzamida (137 mg, 0,300 mmol, 54 % de rendimiento).

LC/MS ESI/APCI m/z 455,90 (M+H)⁺

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,81 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 3H), 7,21 - 6,96 (m, 3H), 6,52 (br s, 1H), 4,93 (dt, J=18,9, 4,2 Hz, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 3,86 (d, J=4,4 Hz, 1H), 3,71 - 3,61 (m, 1H).

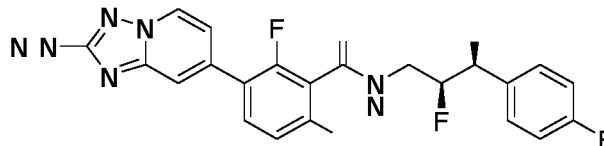
295: Se cargó un vial de reacción de 20 ml con 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-amina (78,8 mg, 0,303 mmol) como mezcla cruda, (S)-3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-(difluorometil)-2-fluorobenzamida (138 mg, 0,303 mmol), fosfato de potasio, tribásico, 2 M acuoso (413 µl, 0,826 mmol) y Pd(dppf)Cl₂, aducto de DCM (11,2 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó evacuando y volviendo a llenar con nitrógeno 3 veces. La reacción se calentó a 80 °C en un bloque calefactor y se agitó durante la noche. LC/MS indicó que el material de partida fue consumido. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El producto crudo se concentró bajo una suave corriente de nitrógeno y se diluyó en acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó con más acetato de etilo. La solución de acetato de etilose concentró bajo presión reducida, se diluyó en DMF y se filtró a través de una frita de PTFE de 0,45 µm. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 13 % B, 13-53 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-(difluorometil)-2-fluorobenzamida (75,3 mg, 0,148 mmol, rendimiento del 53 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (br s, 1H), 8,63 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 7,86 (br t, J=7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,20 (br t, J=8,7 Hz, 2H), 7,12 - 6,85 (m, 2H), 4,91 (br d, J=15,4 Hz, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), -0,01 (d, J=4,5 Hz, 1H) (un pico de protón oscurecido por el agua).

LC/MS ESI/APCI m/z 510,01 (M+H)⁺

Ejemplo 296: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-*N*-(2*S*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida

5



296A: 2-Fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo: Una mezcla de 2-cloro-2-fluoroacetato de etilo (5,14 ml, 44,3 mmol), 4-fluorobenzaldehído (4,32 ml, 40,3 mmol) y zinc (3,69 g, 56,4 mmol) en DMF (101 ml) se calentó a 80 °C. Utilizando un baño de aceite durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se añadió HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 01-15 % /hexano para proporcionar 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (2,00 g, 8,69 mmol, rendimiento del 22 %)

10

15

¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 5,19 - 5,10 (m, 1H), 5,09 - 4,94 (m, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 2,88 - 2,66 (m, 1H), 1,29 - 1,21 (m, 3H).

20

296B: 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida: A una solución de 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (850 mg, 3,69 mmol) en metanol (9,2 ml) a temperatura ambiente se añadió amoniaco 7 M en metanol (2,64 ml, 18,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó al vacío para dar 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (750 mg, 3,73 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido blanco. Este material se usó sin purificación adicional.

25

LC/MS ESI/APCI m/z 200,10 (M-H)⁻

296C: 3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol: A una solución de 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (810 mg, 4,03 mmol) en THF (8,05 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo, 2 M en THF (6,04 ml, 12,08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El metanol se eliminó al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con metanol para eliminar B(OH)₃ tres veces para proporcionar 3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (760 mg, 4,06 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido. Este material se utilizó directamente en las etapas posteriores sin más purificación.

30

35

LC/MS ESI/APCI m/z 187,85 (M+H)⁺

296D: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-*N*-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida: A un matraz seco de fondo redondo de 100 ml bajo nitrógeno se añadió 3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (250 mg, 1,34 mmol), ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (400 mg, 1,30 mmol), diclorometano (8 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (350 µl, 2,00 mmol). La reacción se lavó brevemente con nitrógeno, luego se trató con BOP (635 mg, 1,44 mmol), luego se selló el recipiente y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó *al vacío*. El producto crudo se redisolvió en 4 ml de DMF y se filtró a través de una frita de PTFE de 0,45 µm. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 8 % B, 8-38 % B durante 30 minutos, luego una retención de 5 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. La purificación produjo dos mezclas enantioméricas separadas de 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-*N*-(2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida. El primer aislado en eluir de la separación de fase inversa preparativa fue el racemato **296D-01** (133,4 mg, 0,28 mmol, rendimiento del 22 %). El segundo aislado en eluir de la separación de fase inversa preparativa fue el racemato **296D-02** (112,1 mg, 0,24 mmol, rendimiento del 18 %).

40

45

50

296D-01: LC/MS ESI/APCI m/z 475,96 (M+H)⁺

55

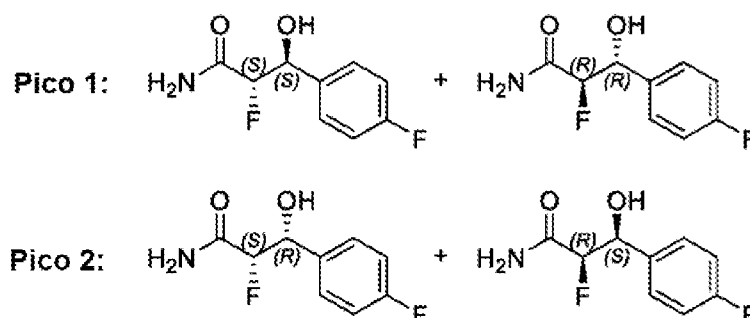
296D-02: LC/MS ESI/APCI m/z 475,99 (M+H)⁺

296: El aislado **296D-01** (119 mg, 0,25 mmol) se sometió a separación por SFC quirral con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 50 % CO₂/ 50 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quirral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 50 % CO₂/ 50 % MeOH w/0,1 % DEA; Tasa

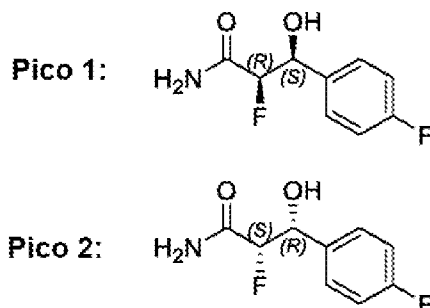
60

de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 600 μ l 133,4 mg disueltos en 3 ml de DMSO. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y secaron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida (46,4 mg, 0,098 mmol, > 95 % ee, 39 % de rendimiento). La esteoquímica exacta (2S,3S) de este material se determinó mediante el tiempo de retención de cromatografía SFC quiral analítica en comparación con el material de referencia estándar. El material de referencia estándar (SRM) se sintetizó usando materiales de partida enantiopuros con esteoquímica absoluta que se confirmó mediante cristalografía de rayos X, como se describe en las secciones Intermedios **296-SRM-A** a **296-SRM-D**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,63 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,73 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 4H), 7,20 (t, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,05 (br d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 5,89 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 1H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,73 - 4,56 (m, 1H).
LC/MS ESI/APCI *m/z* 476,16 (M+H)⁺

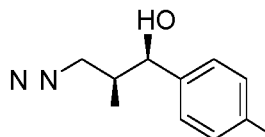


Intermedios 296-SRM-A: mezcla racémica de (2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida y (2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida y mezcla racémica de (2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida y (2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida: A una solución de 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (preparación como se describe en **296A**) (2,00 g, 8,69 mmol) en metanol (21,7 ml) a temperatura ambiente, se añadió amoníaco, 7 M en metanol (6,21 ml, 43,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Este material se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (Columna = Waters Sunfire Prep C18 OBD, 50 x 250 mm, partículas de 10 micrones, Disolvente A = 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 10 mM de acetato de amonio, Disolvente B = 5 % de agua, Acetonitrilo al 95 %, acetato de amonio 10 mM, caudal = 100 ml /min, gradiente de elución de 0 a 30 % de B durante 25 minutos) para proporcionar dos picos separados. El primer pico en eluir se concentró para proporcionar una mezcla racémica de (2S,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida y (2R,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (0,67 g, 3,33 mmol, 38 % de rendimiento) como un polvo blanco, y el segundo pico que eluyó se concentró para proporcionar una mezcla racémica de (2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida y (2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (0,70 g, 3,48 mmol, 40 % de rendimiento) como un polvo blanco. La esteoquímica de ambos aislamientos se determinó mediante cristalografía de rayos X.



Intermedios 296-SRM-B: (2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida y (2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida: Una mezcla racémica de (2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida y (2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (640 mg, 3,18 mmol) se separó en isómeros individuales mediante cromatografía preparativa SFC quiral. Instrumento: PIC Prep SFC; Columna: IG quiral, 30 x 250 mm. 5 micrones; Fase móvil: 90 % CO₂/ 10 % IPA; Tasa de flujo: 85 ml/min, longitud de onda del detector: t 220 nm; Detalles de la inyección: 900 μ l de 639 mg de material disueltos en 20 ml de IPA. Así, se obtuvieron los materiales separados (2R,3S)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (200 mg, 0,994 mmol, 31 % de rendimiento) como el primer material en eluir de

la separación de SFC, y (2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (240 mg, 1,19 mmol, 38 % de rendimiento) como el segundo material en eluir de la separación de SFC. La estereoquímica absoluta de ambos materiales se determinó mediante cristalografía de rayos X.

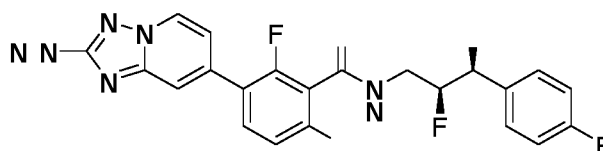


5

Intermedio 296-SRM-C: (1*S*,2*S*)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol: A una solución de (2*R*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (234 mg, 1,163 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió una solución de complejo de sulfuro de dimetil borano, 2,0 M en THF (1,75 ml, 3,50 mmol) durante 3-4 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y luego se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 2 horas. Se añadió lentamente metanol (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío, luego el residuo se redisolvió en MeOH (65 ml) y se evaporó de nuevo a sequedad. Este azeótropo de metanol se repitió una vez más. Así, se obtuvo (1*S*, 2*S*)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil) propan-1-ol (344 mg, exceso de peso, rendimiento asumido del 100 %) como un sólido blanco. El material se usó tal cual en etapas posteriores sin purificación adicional. LC/MS ESI/APCI *m/z* 187,85 (M+H)⁺

10

15



296-SRM-D: En un vial seco bajo nitrógeno se combinó ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (12 mg, 0,039 mmol), (1*S*,2*S*)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (8,8 mg, 0,047 mmol), DMF anhidra (1,0 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (35 µl, 0,20 mmol). La reacción se lavó brevemente con nitrógeno, se trató con BOP (26 mg, 0,059 mmol), se tapó y se calentó durante 2 horas. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 7 % B, 7-47 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-*N*-((2*S*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida (9,0 mg, mmol, 48 % de rendimiento). Este material se utilizó como material de referencia estándar para determinar la estereoquímica absoluta del ejemplo **296** y del ejemplo **297** mediante cromatografía SFC analítica quiral.

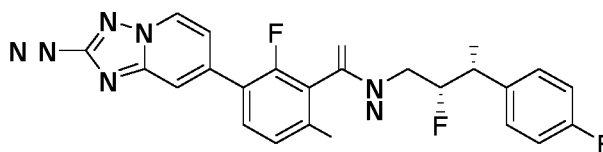
20

25

30

Ejemplo 297: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-*N*-((2*R*,3*R*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida

35



El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-*N*-((2*R*,3*R*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida (45,8 mg, 0,096 mmol, rendimiento del 39 %) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo **296**. La estereoquímica exacta (2*R*,3*R*) de este material se determinó mediante el tiempo de retención de cromatografía SFC quiral analítica en comparación con el material de referencia estándar. El material de referencia estándar se sintetizó usando materiales de partida enantiopuros con estereoquímica absoluta que se confirmó mediante cristalografía de rayos X, como se describe en las secciones **Intermedios 296-SRM-A a 296-SRM-D**.

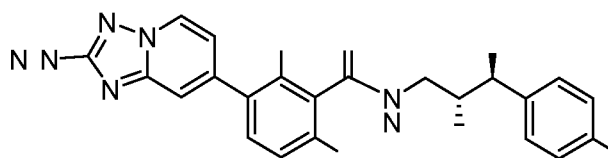
40

45

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,63 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,73 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 4H), 7,20 (t, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,04 (br d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,88 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 1H), 4,76 - 4,55 (m, 1H). LC/MS ESI/APCI *m/z* 476,18 (M+H)⁺

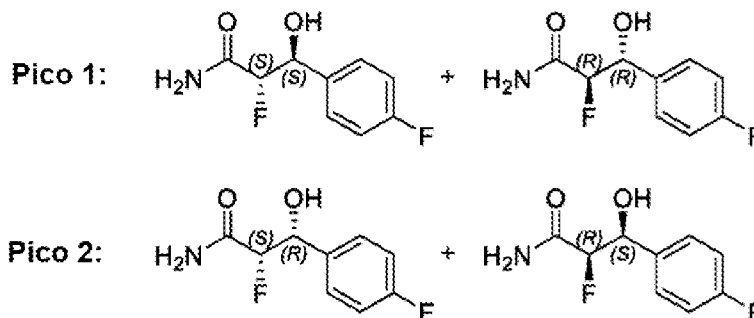
Ejemplo 298: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-*N*-((2*R*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida

50

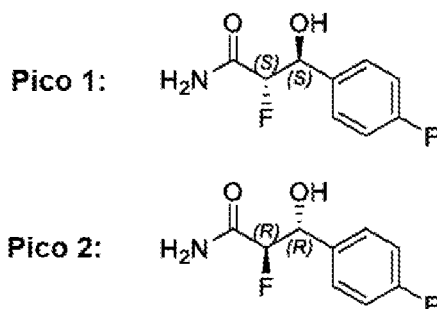


El aislado **296D-02** (112 mg, 0,24 mmol) se sometió a separación por SFC quiral con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 65 % CO₂/35 % MeOH p / 0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 65 % CO₂/ 35 % MeOH w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 600 µl 112 mg disueltos en 3 ml de DMSO. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y secaron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((2*R*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)propil)benzamida (42,3 mg, 0,089 mmol, > 95 % ee, 37 % de rendimiento). La estereoquímica exacta (2*R*,3*S*) de este material se determinó mediante el tiempo de retención de cromatografía SFC quiral analítica en comparación con el material de referencia estándar. El material de referencia estándar se sintetizó usando materiales de partida enantiopuros con estereoquímica absoluta que se confirmó mediante cristalografía de rayos X, como se describe en las secciones **Intermedios 298-SRM-A a 298-SRM-D**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (br t, *J*=5,6 Hz, 1H), 8,62 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 4H), 7,19 (br t, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,05 (br d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 4,72 - 4,54 (m, 1H). LC/MS ESI/APCI m/z 475,90 (M+H)⁺

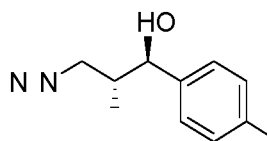


Intermedios 298-SRM-A: mezcla racémica de (2*S*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)propanamida y (2*R*,3*R*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)propanamida y mezcla racémica de (2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)propanamida y (2*R*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)propanamida: A una solución de 2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)propanoato de etilo (preparación como se describe en **296A**) (2,00 g, 8,69 mmol) en metanol (21,7 ml) a temperatura ambiente, se añadió amoniaco, 7 M en metanol (6,21 ml, 43,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Este material se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (Columna = Waters Sunfire Prep C18 OBD, 50 x 250 mm, partículas de 10 micrones, Disolvente A = 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 10 mM de acetato de amonio, Disolvente B = 5 % de agua, Acetonitrilo al 95 %, acetato de amonio 10 mM, caudal = 100 ml /min, gradiente de elución de 0 a 30 % de B durante 25 minutos) para proporcionar dos picos separados. El primer pico en eluir se concentró para proporcionar una mezcla racémica de (2*S*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)propanamida y (2*R*,3*R*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)propanamida (0,67 g, 3,33 mmol, 38 % de rendimiento) como un polvo blanco, y el segundo pico que eluyó se concentró para proporcionar una mezcla racémica de (2*S*,3*R*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)propanamida y (2*R*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi)propanamida (0,70 g, 3,48 mmol, 40 % de rendimiento) como un polvo blanco. La estereoquímica de ambos aislamientos se determinó mediante cristalografía de rayos X.

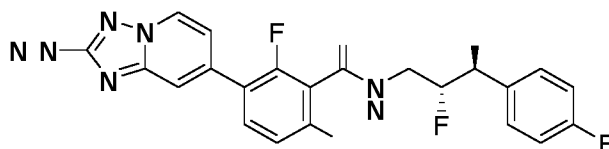


Intermedios 298-SRM-B: (2*S*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida y (2*R*,3*R*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida: Una mezcla racémica de (2*S*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida y (2*R*,3*R*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (559 mg, 2,78 mmol) se separó en isómeros individuales mediante cromatografía preparativa SFC quiral. Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Agilent SFC; Columna: CI quiral, 4,6 x 250 mm, 5 micrones; Fase móvil: 90 % CO₂/ 10 % IPA-ACN; tasa de flujo: 2 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Berger Prep SFC; Columna: CI quiral, 30 x 250 mm, 5 micrones; Fase móvil: 90 % CO₂ / 10 % IPA-ACN; Tasa de flujo: 85 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: Inyecciones de 1500 microlitros de 559 mg de racemato disueltos en 8 ml de IPA-ACN. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y se secaron para producir (2*S*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (180 mg, 0,895 mmol, rendimiento del 32 %).

Las fracciones que contenían el segundo isómero eluyente se combinaron y se secaron para producir (2*R*,3*R*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (230 mg, 1,14 mmol, rendimiento del 41 %). La estereoquímica absoluta de este segundo material eluyente se determinó mediante cristalografía de rayos X.



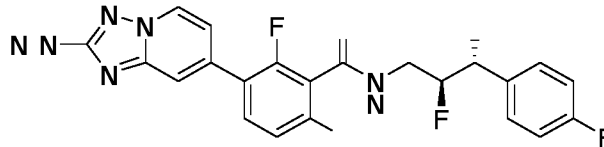
Intermedio 298-SRM-C: (1*S*,2*R*)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol: A una solución de (2*S*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropanamida (100 mg, 0,497 mmol) en THF anhidro (2,0 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo, 2 M en THF (750 ml, 1,50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, luego se calentó a 80 °C durante 125 min. La reacción se interrumpió con metanol (2,5 ml) y los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar (1*S*,2*R*)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (95 mg, 0,51 mmol, rendimiento cuantitativo) que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.
MS ESI m/z 187,8 (M+H)⁺



298-SRM-D: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-*N*-((2*R*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida: A una solución de ácido 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (9,0 mg, 0,029 mmol), (1*S*,2*R*)-3-amino-2-fluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (6,1 mg, 0,033 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (26 µl, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se añadió BOP (17 mg, 0,038 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 d, luego la mezcla se filtró y se purificó mediante LCMS preparativa de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 9 % B, 9-49 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-*N*-((2*R*,3*S*)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida (9,8 mg, 0,020 mmol, 70 % de rendimiento). Este material se utilizó como material de referencia estándar para determinar la estereoquímica absoluta del ejemplo **298** y del ejemplo **299** mediante cromatografía SFC analítica quiral.

MS ESI m/z 476,0 (M+H)⁺

Ejemplo 299: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida

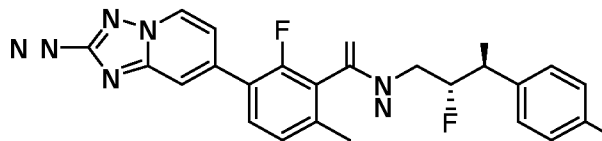


El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((2S,3R)-2-fluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)benzamida (39,0 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 35 %) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 298. La estereoquímica exacta (2S,3R) de este material se determinó mediante el tiempo de retención de cromatografía SFC quiral analítica en comparación con el material de referencia estándar. El material de referencia estándar se sintetizó usando materiales de partida enantiopuros con estereoquímica absoluta que se confirmó mediante cristalografía de rayos X, como se describe en las secciones **Intermedios 298-SRM-A a 298-SRM-D**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (br s, 1H), 8,62 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 7,72 (br t, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 4H), 7,19 (br t, J=8,4 Hz, 2H), 7,05 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,78 (br d, J=11,6 Hz, 1H), 4,73 - 4,54 (m, 1H), 3,55 (br d, J=6,7 Hz, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 475,95 (M+H)⁺

Ejemplo 300: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-((2R,3S)-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



300A: 3-(4-Clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo: A una suspensión de zinc (5,58 g, 85,0 mmol) en THF (85 ml) se añadió una solución de 2-bromo-2-fluoroacetato de etilo (6,05 ml, 51,2 mmol) y 4-clorobenzaldehído (6,00 g, 42,7 mmol) en THF (15 ml) por goteo con un embudo de adición durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de la filtración, se añadieron HCl acuoso 1N y éter. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etil al 0-15%/hexanos para proporcionar 3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (6,50 g, 26,4 mmol, rendimiento del 62 %).

¹H RMN (500 MHz, CLORFORMO-d) δ 7,42 - 7,35 (m, 8H), 5,20 - 5,10 (m, 2H), 5,06 (dd, J=9,7, 4,4 Hz, 1H), 4,96 (dd, J=9,4, 4,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 4H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,77 (br d, J=3,1 Hz, 1H), 1,25 (dt, J=11,8, 7,2 Hz, 6H).

300B: 3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropanamida: A una solución de 3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropanoato de etilo (2,22 g, 9,00 mmol) en MeOH (18,0 ml) a temperatura ambiente se añadió amoniaco 7 M en metanol (6,43 ml, 45,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los disolventes residuales se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para producir dos mezclas enantioméricas. El primer aislado eluido de la separación por HPLC preparativa de fase inversa fue **300B-01** (0,80 g, 3,68 mmol, rendimiento del 41 %). El segundo aislado eluido de la separación por HPLC preparativa de fase inversa fue **300B-02** (0,75 g, 3,45 mmol, rendimiento del 38 %).

300B-01: ¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,10 - 5,02 (m, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 215,85 (M-H)⁻

300B-02: ¹H RMN (500 MHz, METANOL-d₄) δ 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 5,21 - 5,10 (m, 1H), 5,03 - 4,90 (m, 1H).

LC/MS ESI/APCI m/z 215,80 (M-H)⁻

300C: 3-amino-1-(4-clorofenil)-2-fluoropropan-1-ol: A una solución del aislado **300B-01** (655 mg, 3,01 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió una solución de complejo de sulfuro de dimetil borano, 2,0 M en THF (4,50 ml, 9,00 mmol). Hubo mucho desprendimiento de gas durante la adición. Una vez completada la adición, la reacción se lavó brevemente con nitrógeno y luego se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción

se enfrió en un baño de hielo y se añadió metanol (75 ml). El metanol se eliminó *al vacío*. La mezcla de reacción cruda se destiló azeotrópicamente con metanol tres veces y el producto se secó a alto vacío durante la noche para producir 3-amino-1-(4-clorofenil)-2-fluoropropan-1-ol (676 mg, 3,32 mmol, rendimiento cuantitativo) como un aceite blanco.
LC/MS ESI/APCI m/z 203,80 (M+H)⁺

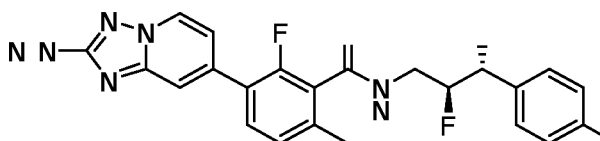
5 **300D:** (7-(3-((3-(4-Clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)carbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo: En un vial de reacción de 20 ml se combinaron ácido 3-(2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (200 mg, 0,518 mmol), **300C** 3-amino-1-(4-clorofenil)-2-fluoropropan-1-ol (116 mg, 0,569 mmol), BOP (275 mg, 0,621 mmol) y DIPEA (271 µl, 1,55 mmol)
10 en DCM (2,6 ml) para proporcionar una solución de color canela. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Las fracciones del producto se concentraron bajo presión reducida para producir (7-(3-((3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil carbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (98 mg, 0,171 mmol, 33 % de rendimiento). El material se utilizó tal cual en el siguiente paso.

15 **300E:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida, TFA: En un vial de reacción de 2 dram se combinó (7-(3-((3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)carbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *ter*-butilo (98 mg, 0,171 mmol) y solución de cloruro de hidrógeno, 4 M en dioxano (214 µl, 0,857 mmol) en dioxano (343 µl) para proporcionar una solución incolora. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró bajo una suave corriente de nitrógeno y se disolvió en DMF. La muestra se filtró a través de una frita de PTFE de 0,45 µm. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 9 % B, 9-49 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida, TFA (59 mg, 0,10 mmol, 59 % de rendimiento).
20 LC/MS ESI/APCI m/z 471,97 (M+H)⁺

25 **300:** El aislado **300E** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-*N*-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida, TFA (59 mg, 0,10 mmol) se sometió a separación quiral con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 55 % CO₂/ 45 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 55 % CO₂/ 45 % MeOH w/0,1 %DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 500 µl 47,7 mg disuelto en 3 ml MeOH. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente de la separación de SFC preparativa se combinaron y se secaron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-*N*-((2*R*,3*S*)-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (14,8 mg, 0-031 mmol, > 95 % ee, 31 % de rendimiento).
30

35 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (br t, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,59 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 7,57 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 5H), 7,22 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,04 (br d, *J*=6,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,79 (br d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,74 - 4,58 (m, 1H), 2,29 (s, 3H). (Algunos protones oscurecidos por la supresión de agua). La estereoquímica exacta (2*R*,3*S*) de este material se determinó mediante el tiempo de retención de cromatografía SFC quiral analítica en comparación con el material de referencia estándar. El material de referencia estándar se sintetizó utilizando materiales de partida enantiopuros con estereoquímica absoluta que se confirmó mediante cristalografía de rayos X. Los materiales de referencia estándar se prepararon de una manera similar a la descrita para el Ejemplo **296** comenzando en la sección **296-SRM-A**.
40 LC/MS ESI/APCI m/z 472,06 (M+H)⁺

45 **Ejemplo 301:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-*N*-((2*S*,3*R*)-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida
50

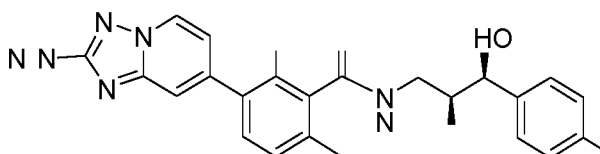


55 El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-*N* -((2*S*,3*R*)-3-(4-clorofenil)-2 -fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (14,6 mg, 0,031 mmol, 31 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo **300**, La estereoquímica exacta (2*S*,3*R*) de este material se determinó mediante el tiempo de retención de cromatografía SFC quiral analítica en comparación con el
60

material de referencia estándar. El material de referencia estándar se sintetizó utilizando materiales de partida enantiopuros con estereoquímica absoluta que se confirmó mediante cristalografía de rayos X. Los materiales de referencia estándar se prepararon de una manera similar a la descrita para el Ejemplo 296, comenzando en la sección 296-SRM-A.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 8,60 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 5H), 7,22 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,03 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,79 (br dd, J=12,8, 5,2 Hz, 1H), 4,73 - 4,56 (m, 1H), 3,71 - 3,57 (m, 1H), 2,30 (s, 3H).
LC/MS ESI/APCI m/z 472,05 (M+H)⁺

Ejemplo 302: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-((2S,3S)-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



302A: 3-amino-1-(4-clorofenil)-2-fluoropropan-1-ol: A una solución de **300B-02** (797 mg, 3,66 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió una solución de complejo de sulfuro de dimetil borano, 2,0 M en THF (5,50 ml 11,0 mmol). Hubo mucho desprendimiento de gas durante la adición. Una vez completada la adición, la reacción se lavó brevemente con nitrógeno y luego se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió metanol (75 ml). El metanol se eliminó *al vacío*. La mezcla de reacción cruda se destiló azeotrópicamente con metanol tres veces y el producto se secó a alto vacío durante la noche para producir 3-amino-1-(4-clorofenil)-2-fluoropropan-1-ol (803 mg, 3,94 mmol, rendimiento cuantitativo) como un aceite blanco.
LC/MS ESI/APCI m/z 203,85 (M+H)⁺

302B: (7-(3-((3-(4-Clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)carbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamatoa]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo: En un vial de reacción de 20 ml se combinaron ácido 3-(2-((*tert*-butoxicarbonil) amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-6-metilbenzoico (200 mg, 0,518 mmol), **300C** 3-amino-1-(4-clorofenil)-2-fluoropropan-1-ol (116 mg, 0,569 mmol), BOP (275 mg, 0,621 mmol) y DIPEA (271 μl, 1,55 mmol) en DCM (2,6 ml) para proporcionar una solución de color canela. La reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para producir (7-(3-((3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)carbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (123 mg, 0-215 mmol, 42 % de rendimiento).

302C: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida, TFA: En un vial de reacción de 2 dram se combinó (7-(3-((3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)carbamoil)-2-fluoro-4-metilfenil)-[1, 2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-il)carbamato de *tert*-butilo (145 mg, 0,253 mmol) y solución de cloruro de hidrógeno, 4 M en 1,4-dioxano (317 μl, 1,27 mmol) en dioxano (507 μl) para proporcionar una solución incolora. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se concentró bajo una suave corriente de nitrógeno. El material crudo se disolvió en DMF y se filtró a través de una frita de PTFE de 0,45 μm. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: una retención de 0 minutos al 8 % B, 8-48 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por señales de MS. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida de etilo, TFA (88,9 mg, 0,152 mmol, 29 % de rendimiento).
LC/MS ESI/APCI m/z 472,00 (M+H)⁺

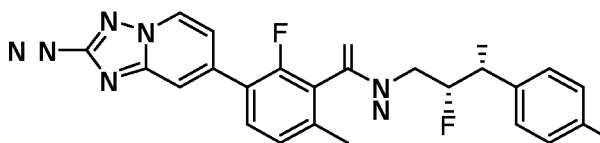
302: El aislado **302C** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida, TFA (89 mg, 0,152 mmol) se sometió a separación quiral con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 50 % CO₂/ 50 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 50 % CO₂/ 50 % MeOH w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 2000 μl 71,7 mg disuelto en 3 ml MeOH. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente de la separación de SFC preparativa se combinaron y se secaron para producir 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a] piridin-7-il)-N-((2S,3S)-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (6,3 mg, 0,013 mmol, >95 % ee, rendimiento del 9 %). La estereoquímica exacta (2S,3S) de este material se determinó mediante el tiempo de retención de cromatografía SFC quiral analítica en comparación

con el material de referencia estándar. El material de referencia estándar se sintetizó utilizando materiales de partida enantiopuros con estereoquímica absoluta que se confirmó mediante cristalografía de rayos X. Los materiales de referencia estándar se prepararon de una manera similar a la descrita para el Ejemplo 296, comenzando en la sección 296-SRM-A.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (t, *J*=5,9 Hz, 1H), 8,59 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,57 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (s, 4H), 7,22 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,04 (br d, *J*=6,7 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,86 - 4,76 (m, 1H), 4,76 - 4,59 (m, 1H), 2,29 (s, 3H).

LC/MS ESI/APCI *m/z* 472,01 (M+H)⁺

Ejemplo 303: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-((2*R*,3*R*)-3-(4-clorofenil)-2-fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida



El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-((2*R*,3*R*)-3-(4-clorofenil)-2 -fluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-metilbenzamida (6,1 mg, 0,013 mmol, 9 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 299. La estereoquímica exacta (2*R*,3*R*) de este material se determinó mediante el tiempo de retención de cromatografía SFC quiral analítica en comparación con el material de referencia estándar. El material de referencia estándar se sintetizó utilizando materiales de partida enantiopuros con estereoquímica absoluta que se confirmó mediante cristalografía de rayos X. Los materiales de referencia estándar se prepararon de una manera similar a la descrita para el Ejemplo 296, comenzando en la sección 296-SRM-A.

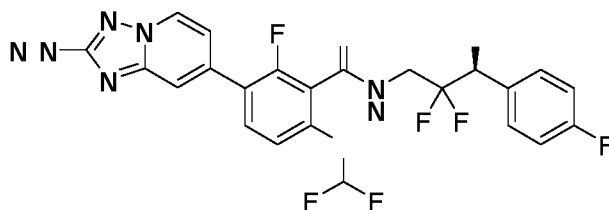
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (t, *J*=6,1 Hz, 1H), 8,60 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 7,58 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 5H), 7,22 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,04 (br d, *J*=6,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,76 - 4,61 (m, 1H), 2,30 (s, 3H).

LC/MS ESI/APCI *m/z* 472,04 (M+H)⁺

Tabla 21: Los compuestos de la Tabla 21 se prepararon de manera similar al ejemplo 120.

Ej. No.	Nombre	R	M+H ⁺	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
304	(<i>S</i>)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-7-il)-6-ciclopropil- <i>N</i> -(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida		499,5	9,11 - 8,94 (m, 1H), 8,61 - 8,46 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,20 (br t, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 7,06 (br d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 6,86 (br d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 6,60 - 6,45 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,99 - 4,80 (m, 1H), 2,02 - 1,83 (m, 1H), 1,02 - 0,91 (m, 2H), 0,83 - 0,67 (m, 2H) (sin supresión de agua)
305	(<i>R</i>)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-7-il)-6-ciclopropil- <i>N</i> -(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluorobenzamida		499,5	9,01 (br t, <i>J</i> =6,1 Hz, 1H), 8,60 (br d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 3H), 7,22 (br t, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,03 (br d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 6,05 (br s, 2H), 4,93 (dt, <i>J</i> =16,2, 6,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,75 (m, 2H), 2,01 - 1,85 (m, 1H), 0,97 (br d, <i>J</i> =8,5 Hz, 2H), 0,77 (br d, <i>J</i> =3,7 Hz, 2H)

Ejemplo 306: (*S*)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-*N*-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzamida



5 **306A:** 3-Bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoato de metilo: A una mezcla de ácido 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoico (430 mg, 1,73 mmol) en MeOH (42 ml) se añadió 5 gotas de H₂SO₄ concentrado. La mezcla se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoato de metilo (450 mg, 4,30 mmol, rendimiento del 99 %) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

10 ¹H RMN (499 MHz, cloroFORM-d) δ 7,55 (dd, J=8,9, 7,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=9,0, 1,3 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H). MS ESI m/z 263,2 (M+H)⁺.

15 **306B:** 3-Bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzoato de metilo: Se disolvió 3-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoato de metilo (450 mg, 4,30 mmol) en DCM (6 ml). Se añadió cloruro de aluminio (460 mg, 3,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se vertió en agua helada (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzoato de metilo (430 mg, 4,30 mmol, rendimiento del 100 %) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

20 ¹H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 11,27 (s, 1H), 7,59 (dd, J=9,0, 7,5 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=9,1, 1,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

25 **306C:** 3-Bromo-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzoato de metilo: Una mezcla de 3-bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzoato de metilo (125 mg, 0,502 mmol), acetonitrilo (1,0 ml) y KOH acuoso 6 M (1,0 ml) se trató con trifluorometanosulfonato de difluorometilo (301 mg, 1,51 mmol) a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se diluyó con H₂O (8 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 8 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-bromo-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzoato de metilo (150 mg, 0,502 mmol, rendimiento del 100 %) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

30 ¹H RMN (499 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (dd, J=8,9, 8,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,14 (m, 2H), 3,91 (s, 3H).

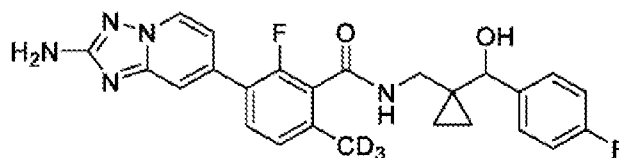
35 **306D:** Ácido 3-bromo-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzoico: Una mezcla de 3-bromo-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzoato de metilo (150 mg, 0,502 mmol) en EtOH (2 ml) y NaOH acuoso 10 N (0,200 ml, 2,00 mmol) se agitó a 80 °C durante 30 min. La solución se acidificó con HCl concentrado y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar ácido 3-bromo-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzoico (143 mg, 0,502 mmol, rendimiento del 100 %) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

40 **306E:** (S)-3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzamida: Se disolvió ácido 3-bromo-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzoico (143 mg, 0,502 mmol) en DMF (3 ml) y la solución se trató con BOP (266 mg, 0,602 mmol), base de Hunig (175 µl, 1,00 mmol) y (S)-3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (103 mg, 0,502 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se diluyó con H₂O (8 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 8 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (230 mg, 0,487 mmol, rendimiento del 97 %) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

45 **306:** Una mezcla de 7-bromo-[1,2,4] triazolo [1,5-a] piridin-2-amina (30 mg, 0,141 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (5,75 mg, 7,04 µmol), 4,4,4', 4', 5,5,5', 5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (42,9 mg, 0,169 mmol) y acetato de potasio (41,5 mg, 0,422 mmol) en dioxano (2 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó a 105 °C durante 2 horas. A la mezcla se añadió (S)-3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzamida (66,5 mg, 0,141 mmol), PdCl₂(dtbpf) (9,18 mg, 0,014 mmol) y fosfato de potasio, solución acuosa 2 M (211 µl, 0,422 mmol). La mezcla resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 2 min y luego se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Fase móvil B: 95: 5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio; Gradiente: se mantuvo 0 minutos al 15 % B, 15-55 % B durante 20 minutos, luego se mantuvo 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 °C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-6-(difluorometoxi)-2-fluorobenzamida (13,1 mg, 0,0249 mmol, rendimiento del 18 %).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (br t, J=5,7 Hz, 1H), 8,62 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 7,78 (br t, J=8,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 7,28 - 7,17 (m, 4H), 7,13 - 6,99 (m, 1H), 6,50 - 6,38 (m, 1H), 6,08 (br s, 2H), 4,91 (dt, J=16,6, 5,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 2H).
MS ESI m/z 525,9 (M+H)⁺

5 **Ejemplo 307:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((1-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclopropil)metil)-6-(metil-d₃)benzamida



enantiómero 1

10 **307A:** Ácido 1-(4-fluorobenzoil)ciclopropano-1-carboxílico: En un vial de 40 ml se combinaron 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (1,50 g, 7,65 mmol), K₂CO₃ (2,11 g, 15,3 mmol), metanol (1,24 ml) y DMSO (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 1,2-dibromoetano (5,75 g, 30,6 mmol) en una porción. La mezcla se calentó a 65 °C durante 30 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de 12 ml de agua.
15 La mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaCl (30 ml x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El producto se purificó mediante una columna de gel de sílice (40 g de sílice, gradiente EtOAc/Hexanos = 0-60 %, tiempo de gradiente = 15 min a una tasa de flujo = 30 ml/min). Las fracciones que contenían el producto éster deseado se combinaron y concentraron y el residuo se disolvió en una mezcla de MeOH (5 ml) y agua (1 ml) y se trató con NaOH acuoso 12 N (1,5 ml, 18 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 5 horas. La mezcla se acidificó con HCl concentrado y el disolvente se eliminó para proporcionar el ácido 1-(4-fluorobenzoil)ciclopropano-1-carboxílico deseado (0,80 g, rendimiento del 50 %). El material se utilizó tal cual en el siguiente paso sin purificación adicional.
20 MS ESI m/z 209,2 (M+H)⁺

25 **307B:** 1-(4-fluorobenzoil)ciclopropano-1-carboxamida: A una solución de ácido 1-(4-fluorobenzoil)ciclopropano-1-carboxílico (470 mg, 2,26 mmol), carbonato de amonio (868 mg, 9,03 mmol) y DIPEA (0,789 ml, 4,52 mmol) en DMF (6 ml) se añadió BOP (1,20 g, 2,71 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (30 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1-(4-fluorobenzoil)ciclopropano-1-carboxamida (470 mg, 2,26 mmol, rendimiento del 100 %) que se usó en las etapas posteriores sin purificación adicional.

35 ¹H RMN (499 MHz, CLOROFORO-d) δ 8,07 - 7,94 (m, 2H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 5,80 - 5,40 (m, 2H), 1,69 - 1,65 (m, 2H), 1,47 - 1,41 (m, 2H).
MS ESI m/z 208,2 (M+H)⁺

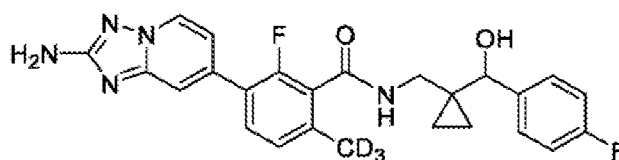
40 **307C:** (1-(aminometil)ciclopropil)(4-fluorofenil)metanol: En un recipiente a presión resellable de 8 ml lleno de nitrógeno, se trató una solución de 1-(4-fluorobenzoil)ciclopropano-1-carboxamida (100 mg, 0,483 mmol) en THF (3 ml) con complejo de borano-sulfuro de metilo, 5 M en THF (0,483 ml, 2,413 mmol) a temperatura ambiente. Se observó efervescencia. El recipiente se selló y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa de metanol (1 ml) por goteo lo cual provocó una efervescencia vigorosa y el calentamiento de la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un aceite viscoso. El producto de cetona cruda (MS ESI m/z = 193,3 (M+H)⁺) así obtenido se disolvió en una mezcla de DCM (4 ml) y MeOH (2 ml), y a la mezcla se añadió NaBH₄ (110 mg, 2,90 mmol) en 3 porciones durante
45 1 h. La mezcla se agitó durante 1 hora más y luego se trató con 1 N acuoso. HCl (2 ml) y se calentó a 65 °C durante 1 h. Inicialmente se notó una leve efervescencia. La mezcla turbia se volvió transparente y el color se volvió ligeramente marrón con el tiempo. La mezcla se concentró al vacío y el residuo crudo se trituró con Et₂O. El residuo se secó al vacío para proporcionar (1-(aminometil) ciclopropil)(4-fluorofenil)metanol crudo (70 mg, 0,359 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
50 MS ESI m/z 196,3 (M+H)⁺

55 **307D:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((1-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclopropil)metil)benzamida: A una solución de ácido 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluorobenzoico (80,0 mg, 0,261 mmol), (1-(aminometil)ciclopropil)(4-fluorofenil)metanol (61,1 mg, 0,313 mmol) y DIPEA (0,137 ml, 0,783 mmol) en DMF (3 ml), BOP (138 mg, 0,313 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró en agua (5 ml). El sólido se recolectó y luego se purificó mediante una columna de gel de sílice (12 g de sílice, gradiente EtOAc/Hexanos = 0-100 %, tiempo de gradiente = 12 min, tasa de flujo 25 ml/min) para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((1-((4-fluorofenil)(hidroxi) metil)ciclopropil)metil)benzamida (69 mg,

0,143 mmol, 55 % de rendimiento). El producto se llevó directamente al siguiente paso tal cual.
MS ESI m/z 484,5 (M+H)⁺

- 5 **307**: Una mezcla de 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-2-fluoro-N-((1-((4-fluorofenil) (hidroxi) metil) ciclopropil) metil)benzamida (35 mg, 0,072 mmol), PdCl₂(dtbpf) (4,71 mg, 7,23 μmol) y ácido (metil-d₃)borónico (0,310 ml, 0,217 mmol) en dioxano (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 1 min. Se añadió fosfato de potasio, tribásico, 2 M acuoso (0,199 ml, 0,398 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante la noche. El material crudo se purificó directamente mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: una retención de 0 minutos al 15 % B, 15-55 % B durante 20 minutos, luego una retención de 0 minutos al 100 % B; Tasa de flujo: 20 ml/min; Temperatura de columna: 25 C. La recolección de fracciones fue activada por MS y señales UV. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El residuo así obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía SFC quiral preparativa para proporcionar enantiómeros separados con las siguientes condiciones: Condiciones cromatográficas analíticas (antes de la separación preparativa SFC): Instrumento: Shimadzu Nexera UC SFC; Columna: Chiral IC, 4,6 x 150 mm, 5 micron; Fase Móvil: 55 % CO₂/ 45 % MeOH p/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 2 ml/min, longitud de onda del detector: 220 nm. Condiciones cromatográficas preparativas SFC: Instrumento: Waters 100 Prep SFC; Columna: IC quiral, 21 x 250 mm. 5 micras; Fase móvil: 55 % CO₂/ 45 % MeOH w/0,1 % DEA; Tasa de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de la inyección: 1500 μl 7,4 mg disuelto en 3 ml MeOH. Las fracciones que contenían el primer isómero eluyente se combinaron y se secaron para producir el compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((1-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclopropil)metil)-6-(metil-d₃)benzamida enantiómero 1 (2,5 mg, 0,0053 mmol, rendimiento del 9 %).
- 10
- 15
- 20
- 25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,45 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (br dd, J=8,1, 6,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,15 (br t, J=8,9 Hz, 2H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,38 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,57 (dt, J=4,2, 0,8 Hz, 1H), 3,44 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 3,15 (br dd, J=13,7, 6,4 Hz, 1H), 0,65 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 0,48 (s, 3H).
MS ESI m/z 467,1 (M+H)⁺
- 30

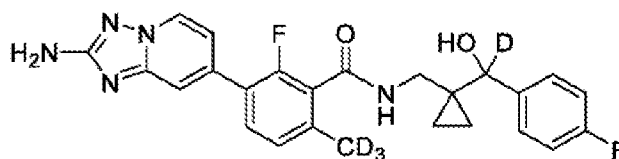
Ejemplo 308: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((1-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclopropil)metil)-6-(metil-d₃)benzamida



enantiómero 2

- 35 El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((1-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclopropil)metil)-6-(metil-d₃)benzamida enantiómero 2 (2,6 mg, 0,0055 mmol, rendimiento del 9 %). Se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral SFC descrita para el ejemplo 307.
- 40 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,45 (br t, J=5,8 Hz, 1H), 7,57 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (br dd, J=8,1, 6,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,15 (br t, J=8,7 Hz, 2H), 7,05 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,39 (d, J=4,6 Hz, 1H), 4,56 (br d, J=4,3 Hz, 1H), 3,45 (br d, J=5,8 Hz, 1H), 3,15 (br dd, J=13,7, 6,1 Hz, 1H), 0,68 - 0,62 (m, 1H), 0,52 - 0,43 (m, 3H).
MS ESI m/z 467,2 (M+H)⁺

- 45 **Ejemplo 309**: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((1-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-d)ciclopropil)metil)-6-(metil-d₃)benzamida



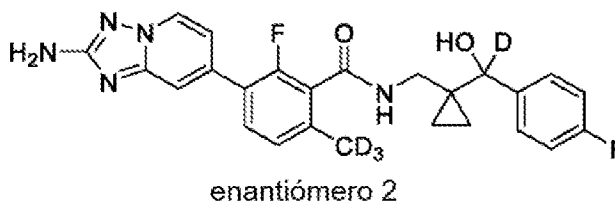
enantiómero 1

- 50 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 307, excepto que se usó NaBD₄ para reemplazar al NaBH₄ en el Paso 307C. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((1-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-d)ciclopropil)metil)-6-(metil-d₃)benzamida enantiómero 1 (3,3 mg, 0,0070 mmol, rendimiento

del 20 %) como el primer isómero eluyente de la purificación de SFC quiral.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,45 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 7,59 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (dd, J=8,5, 5,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,15 (br t, J=8,9 Hz, 2H), 7,04 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,11 - 6,03 (m, 2H), 0,66 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 0,52 - 0,44 (m, 3H).
MS ESI m/z 468,3 (M+H)⁺

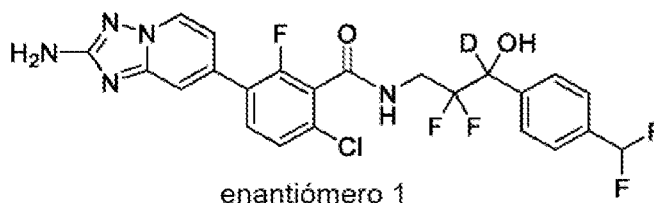
Ejemplo 310: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((1-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclopropil)metil)-6-(metil-d₃)benzamida



El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-2-fluoro-N-((1-((4-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclopropil)metil)-6-(metil-d₃)benzamida enantiómero 2 (3,1 mg, 0,0066 mmol, rendimiento del 19 %) se obtuvo como el segundo isómero de elución a partir de la purificación por SFC quiral del ejemplo 309.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,45 (br t, J=5,8 Hz, 1H), 7,58 (br t, J=8,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (br dd, J=7,9, 6,1 Hz, 2H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,15 (br t, J=8,9 Hz, 2H), 7,05 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 0,65 (br d, J=9,8 Hz, 1H), 0,52 - 0,44 (m, 3H).
MS ESI m/z 468,3 (M+H)⁺

Ejemplo 311: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-(difluorometil)fenil)-2,2-difluoro-3-hidroxipropil-3-d)-2-fluorobenzamida



311A: (4-(difluorometil)fenil)metan-d₂-ol: En un tubo sellado de 40 ml en atmósfera de nitrógeno, se trató una mezcla de ácido 4-(difluorometil)benzoico (800 mg, 4,65 mmol) y tetrahidrobórato-d₄ de sodio (292 mg, 6,97 mmol) en THF (12 ml) con una solución de BF₃OEt₂ (0,383 ml, 3,02 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo (65 °C) durante 1,5 h hasta que la TLC de sílice indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua, lo cual dio como resultado un vigoroso desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se filtró al vacío a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se acidificó mediante la adición de HCl acuoso 1 N por goteo mientras se agitaba. El filtrado acidificado se diluyó con 30 ml de EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener (4-(difluorometil)fenil)metan-d₂-ol (650 mg, 4,05 mmol, rendimiento del 87 %) como un sólido ligeramente verde que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

¹H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,23 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 6,90 - 6,51 (m, 1H).

311B: 4-difluorobenzaldehído-d₁: Se disolvió (4-(difluorometil)fenil)metan-d₂-ol (650 mg, 4,06 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió clorocromato de piridinio (3,01 g, 13,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 h de 0 °C a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y luego se extrajo con EtOAc (50 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice, gradiente EtOAc/Hexanos = 0-50 %, tiempo de gradiente = 12 min, tasa flujo 30 ml/min). Así, se obtuvo 4-difluorobenzaldehído-d₁ (469 mg, 2,61 mmol, rendimiento del 64 %).

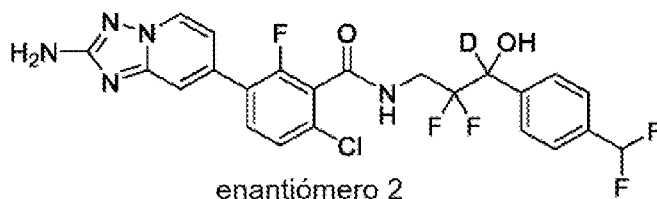
¹H RMN (499 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,06 - 7,92 (m, 2H), 7,72 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,92 - 6,52 (m, 1H).
MS ESI m/z 158,2 (M+H)⁺

311: El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 110, en donde se usó 4-difluorobenzaldehído-

d₁ para reemplazar el 3,4-diclorobenzaldehído en el Paso 110A. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-(difluorometil) fenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil-3-d)-2-fluorobenzamida enantiómero 1 d(28,2 mg, 0,0535 mmol, rendimiento del 33 %) como primer isómero eluyente de la purificación quiral por SFC.

5 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,19 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,60 (s, 4H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,20 - 6,93 (m, 2H), 6,11 (s, 1H).
MS ESI m/z 527,3 (M+H)⁺.

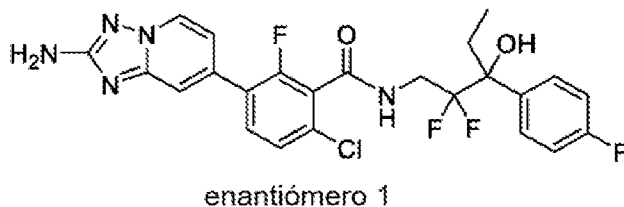
10 **Ejemplo 312:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-(difluorometil)fenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil-3-d)-2-fluorobenzamida



15 El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(3-(4-(difluorometil) fenil)-2,2-difluoro-3-hidroxiopropil-3-d)-2-fluorobenzamida enantiómero 2 (30,8 mg, 0,0584 mmol, 36 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero eluyente de la purificación quiral por SFC del ejemplo 311.

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,68 - 8,60 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,74 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 4H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,18 - 6,91 (m, 2H), 6,11 (s, 1H).
MS ESI m/z 527,3 (M+H)⁺.

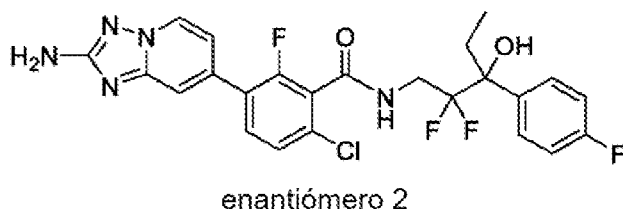
Ejemplo 313: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopentil)-2-fluorobenzamida



25 El compuesto del título se preparó de una manera similar al ejemplo 110 usando 1-(4-fluorofenil)propano-1-ona en lugar de 3,4-diclorobenzaldehído en el Paso 110A. Así, se obtuvo 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopentil)-2-fluorobenzamida enantiómero 1 (9,1 mg, 0,0174 mmol, rendimiento del 18 %) como primer isómero eluyente de la purificación quiral por SFC.

30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 (br dd, J=7,9, 6,1 Hz, 2H), 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,22 (t, J=8,9 Hz, 2H), 7,03 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,03 - 3,82 (m, 1H), 2,19 - 1,97 (m, 2H), 0,62 (t, J=7,2 Hz, 3H).
35 MS ESI m/z 522,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 314: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopentil)-2-fluorobenzamida

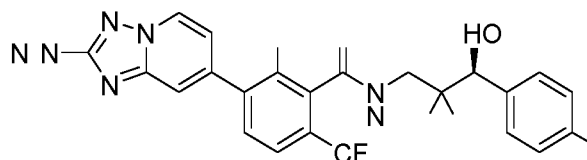


40 El compuesto del título 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-6-cloro-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopentil)-2-fluorobenzamida enantiómero 2 (10,2 mg, 0,0195 mmol, 20 % de rendimiento) se obtuvo como el segundo isómero de elución a partir de la purificación por SFC quiral del ejemplo 313.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 - 8,94 (m, 1H), 8,62 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J=8,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,22 (t, J=8,7 Hz, 2H), 7,03 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,00 - 3,84 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 0,62 (t, J=7,2 Hz, 3H).

MS ESI m/z 522,1 (M+H)⁺

Ejemplo 315: (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida



315A: (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida: A un matraz seco de fondo redondo de 100 ml bajo N₂ se añadió ácido 3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (1,0 g, 3,48 mmol), (S)-3-amino-2,2-difluoro-1-(4-fluorofenil)propan-1-ol (720 mg, 3,51 mmol), CH₂Cl₂ anhidro (25 ml) y N,N-diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,18 mmol). La reacción (una solución incolora) se lavó brevemente con N₂, se trató con BOP (1,90 g, 4,30 mmol), se tapó y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para obtener (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida (1,63 g, 3,45 mmol, rendimiento del 99 %) como un sólido blanco espumoso.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (br s, 1H), 8,02 (br t, J=7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,48 (br t, J=6,5 Hz, 2H), 7,31 - 7,14 (m, 2H), 6,41 (br s, 1H), 4,91 (br dd, J=16,0, 6,1 Hz, 1H), 3,94 - 3,71 (m, 2H).

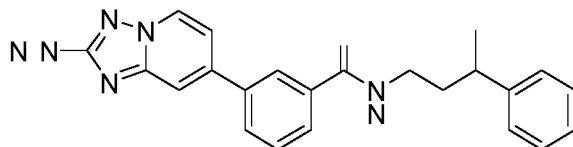
315: (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida: A un vial de reacción seco bajo N₂ se añadió (S)-3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida (75 mg, 0,158 mmol), (S)-3-bromo-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida (75 mg, 0,158 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (1,5 ml). La reacción se lavó bien con argón, se trató con acetato de potasio, 2 M en agua (240 µl, 0,480 mmol), seguido de diclorometano de dicloro 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno paladio(II), 99 % (13 mg, 0,016 mmol). La reacción se lavó bien con argón, se tapó de forma segura y se colocó en un baño de aceite a 80 °C y se agitó durante 4 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (25 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 5 ml), salmuera (1 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ para obtener (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida de bis-Boc.

El material (98 mg) se disolvió en MeOH (1 ml), se trató con HCl, 4 M en dioxano (2 ml, 8,00 mmol) y se colocó en un baño de arena a 80 °C y se agitó durante 90 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante LC/MS preparativa en una columna XBridge C18 eluyendo con acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar (S)-3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(2,2-difluoro-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida (43,1 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 52 % en dos etapas).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) Desplazamiento 9,12 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 8,67 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,93 (br t, J=7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (br t, J=6,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J=8,8 Hz, 2H), 7,08 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 6,40 (br d, J=5,1 Hz, 1H), 5,05 - 4,81 (m, 1H), 3,95 - 3,72 (m, 2H), 3,14 - 2,76 (br s, 2H).

MS ESI m/z 528,0 (M+H)⁺

Ejemplo 316: 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-fenilbutil)benzamida



316A: N-(3-fenilbutil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida: A una solución de éster de pinacol del ácido 3-carboxifenilborónico (1,0 g, 4,03 mmol), 3-fenilbutan-1-amina (0,602 g, 4,03 mmol) y DIPEA (0,880 ml, 5,04 mmol) en DMF (15 ml) se añadió BOP (2,228 g, 5,04 mmol). Después, la mezcla se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de EtOAc y se lavó con una solución de LiCl al 10 % (2 x 50 ml), agua (50 ml),

salmuera (50 ml) y luego se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (10/1) para producir N-(3-fenilbutil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (1,13 g, 2,99 mmol, 74 % de rendimiento). MS ESI m/z 380,1 (M+H)⁺

5 **316:** 3-(2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-fenilbutil)benzamida: A una solución de N-(3-fenilbutil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (15 mg, 0,040 mmol) en dioxano (400 µl) se añadió 7-bromo-[1,2,4] triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (16,85 mg, 0,079 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,23 mg, 3,95 µmol), y fosfato tripotásico (25,2 mg, 0,119 mmol). La mezcla de reacción se tapó, se desgasificó y se purgó con N₂. A
10 continuación, se calentó el recipiente de reacción a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se purificó mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 15-70 % B durante 20 minutos, luego se mantuvo 5 minutos a 100 % B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante
15 evaporación centrífuga para proporcionar 3-(2-amino-[1,2,4] triazolo [1,5-a]piridin-7-il)-N-(3-fenilbutil)benzamida (10,6 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 70 %).

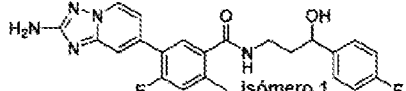
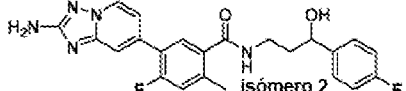
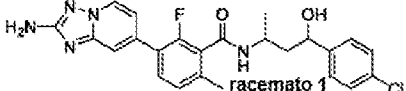
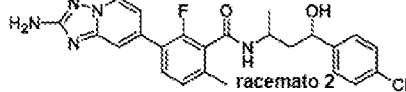
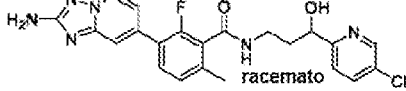
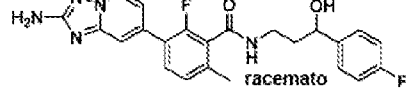
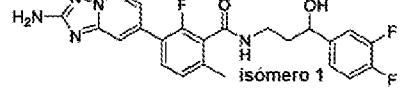
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 - 8,55 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,87 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 5H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 1H),
20 2,88 - 2,75 (m, 1H), 1,86 (q, J=7,3 Hz, 2H), 1,25 (br d, J=6,8 Hz, 3H), 2 protones intercambiables no observados.

El documento WO2018/148626 describe compuestos que son útiles como inhibidores de la proteína quinasa 1 que interactúa con el receptor (RIPK1). La Tabla 22 muestra los compuestos de referencia y su actividad en los ensayos de RIPK1 y pMLKL. La actividad en los ensayos de RIPK1 y pMLKL de compuestos representativos de
25 WO2018/148626 se muestra en la Tabla 23.

Los compuestos preferidos tienen una actividad de RIPK1 mejorada, una actividad de pMLKL mejorada o una combinación de actividad mejorada en ambos ensayos.

30 **Las Tablas 22 y 23: Muestran la actividad de pMLKL de los compuestos de referencia y los compuestos descritos en el documento WO2018/148626**

Tabla 22

Estructura	Ej.	RIPK1 IC ₅₀ (nM)	pMLKL IC ₅₀ (nM)
	9	6,2	2,4
	10	9,4	2,5
	19		7,7
	20		3,6
	46	1,9	2,4
	49	2,5	2,6
	66		1,2

(continuación)

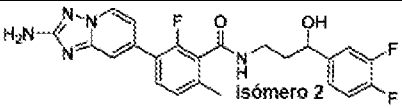
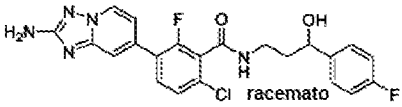
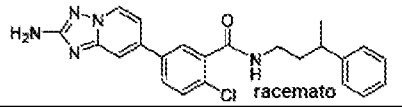
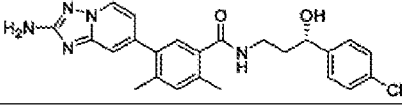
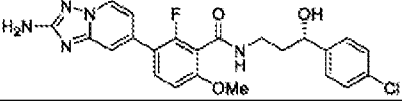
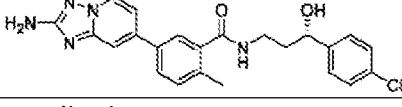
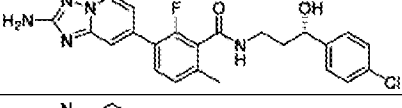
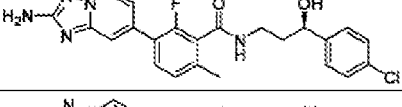
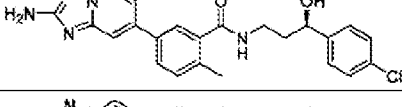
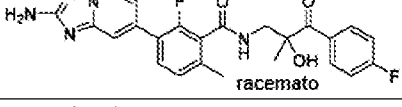
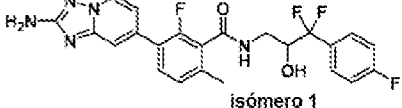
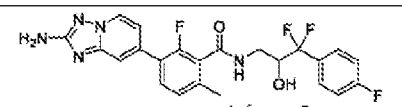
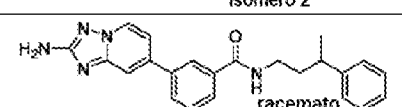
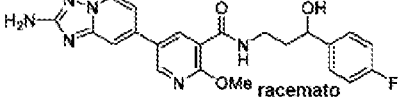
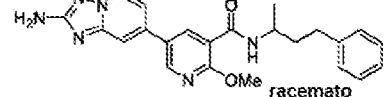
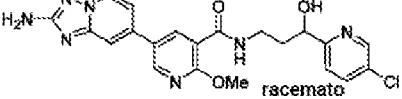
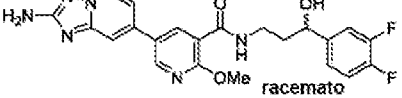
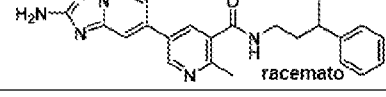
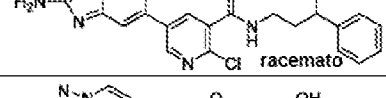
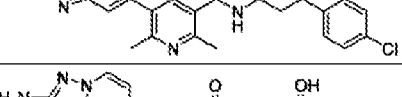
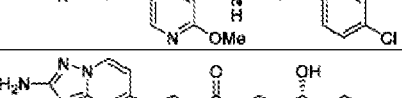
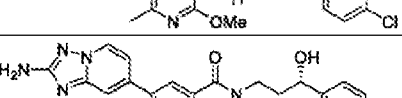
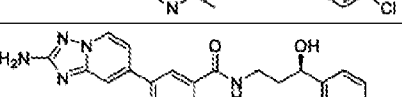
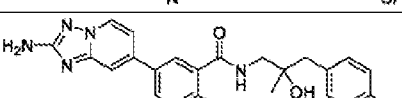
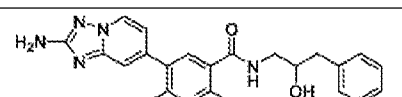
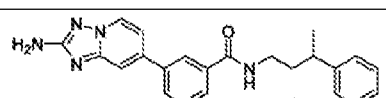

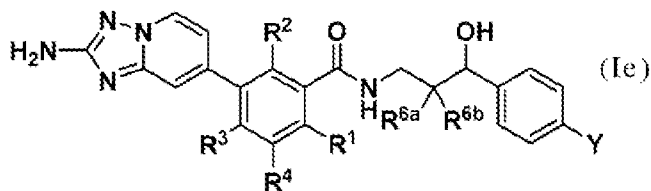
Estructura	Ej.	RIPK1 IC ₅₀ (nM)	pMLKL IC ₅₀ (nM)
 isómero 2	67	4,4	1,3
 racemato	78	19	9,9
 racemato	92		11
	146	0,6	2,4
	147	9,4	21
	149	8,2	1,3
	151	3,5	0,8
	152	2,3	0,5
	159	2,5	1,9
 racemato	279		8,3
 isómero 1	290	4,8	0,5
 isómero 2	291	1,0	2,4
 racemato	316	8,5	25

Tabla 23

Estructura	Compuesto de WO2018/148626	RIPK1 IC ₅₀ (nM)	pMLKL IC ₅₀ nM
	78	120	146
	101		82
	75	290	146
	77	60	120
	82	5,8	23
	170		48
	179	17	55
	157	59	115
	193	47	63
	225	37	180
	224	17	97
	421	110	315
	174	48	205
	73	24	246

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (Ie), o una sal del mismo,



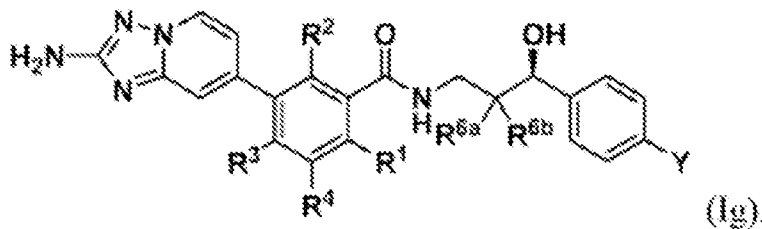
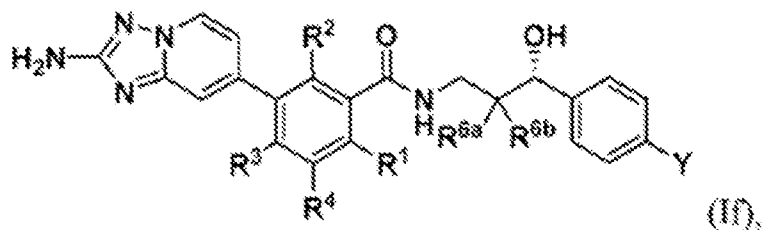
5

en donde

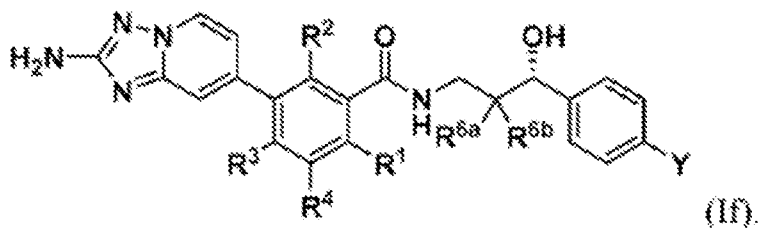
- 10 R^{6a} y R^{6b} son F;
 R^1 es CH_3 , CD_3 , CF_3 o Cl;
 R^2 es F;
 R^3 es H;
 R^4 es H; y
 15 Y es Cl o F.

15

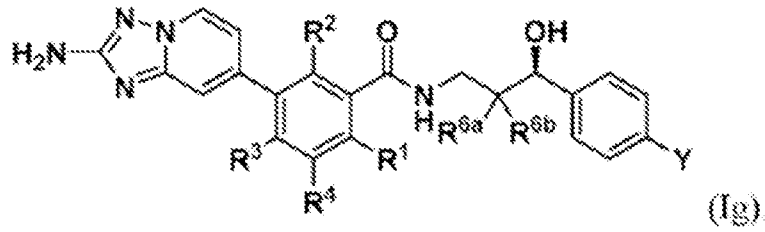
2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde el compuesto de la fórmula (Ie) es un compuesto de la fórmula (If) o de la fórmula (Ig)



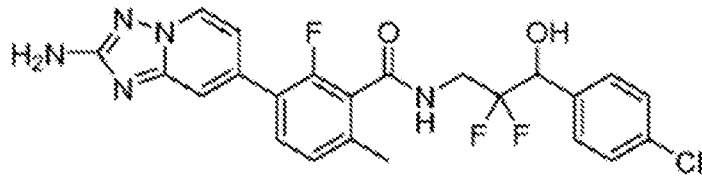
20 3. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (If)



25 4. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (Ig)



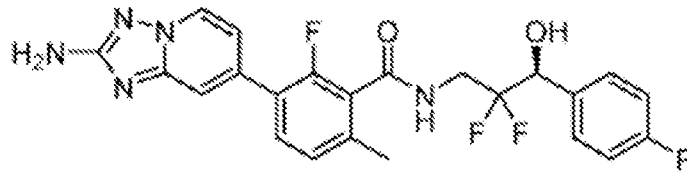
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



5

o una sal del mismo.

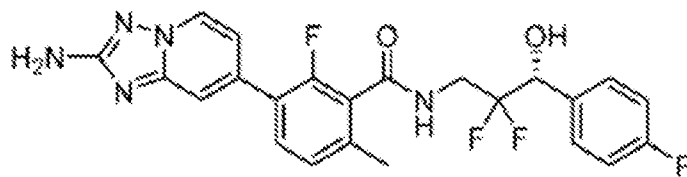
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



10

o una sal del mismo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

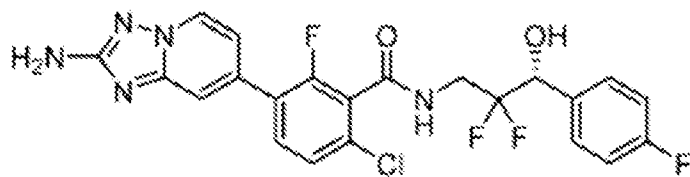


15

o una sal del mismo.

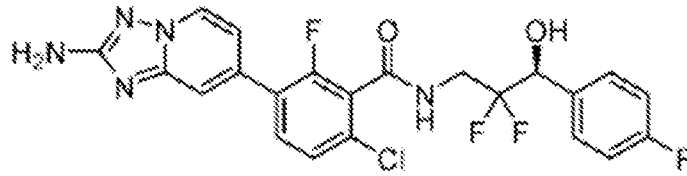
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

20



o una sal del mismo.

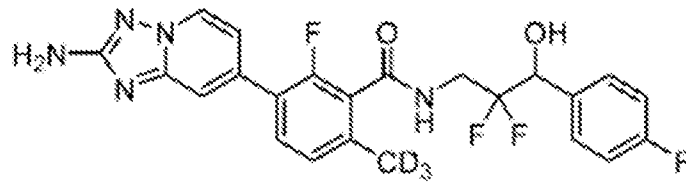
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



o una sal del mismo.

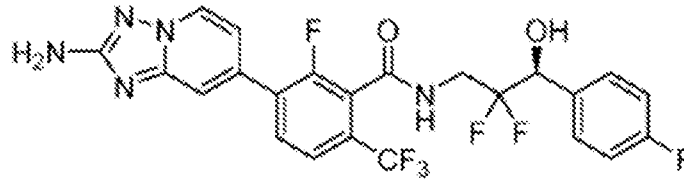
10. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

5



o una sal del mismo.

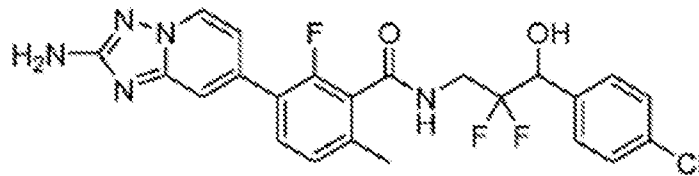
11. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



10

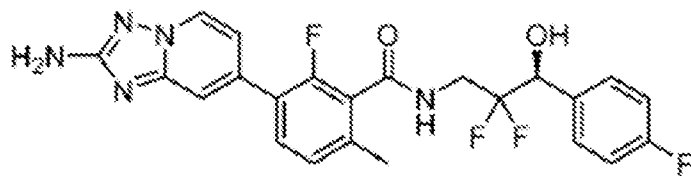
o una sal del mismo.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



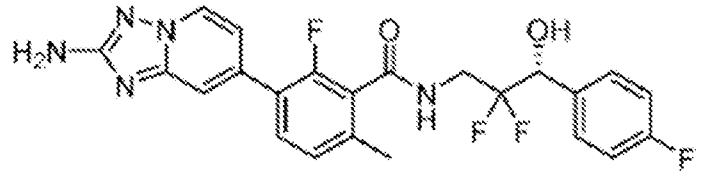
15

13. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

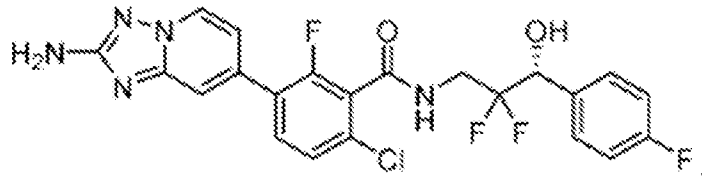


20

14. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

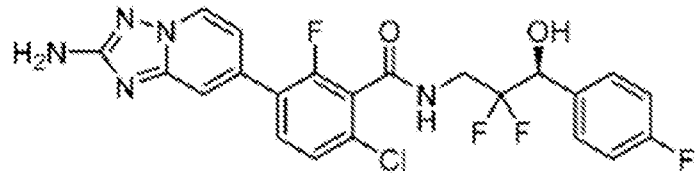


15. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

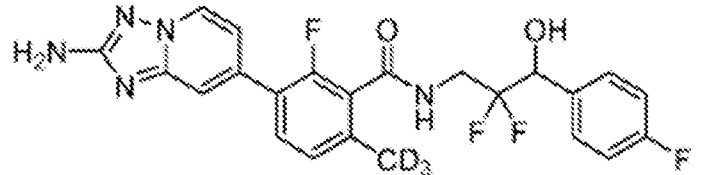


5

16. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

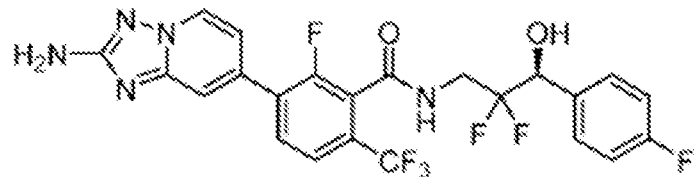


17. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



10

18. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es



19. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición según la reivindicación 19 para su uso en terapia.

20

21. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición según la reivindicación 19, para su uso en un método para tratar una enfermedad que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o composición, en donde la enfermedad se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, artritis reumatoide (AR), NASH e insuficiencia cardíaca.

25

22. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición según la reivindicación 19, para su uso en un método para tratar una enfermedad que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o composición,

en donde la enfermedad se selecciona entre esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, o Alzheimer.

- 5 23. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición según la reivindicación 19, para su uso en un método para tratar una enfermedad que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o composición, en donde la enfermedad se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.